

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Evaluación de estrategias de optimización antirretroviral en  
pacientes adultos infectados por el virus de la  
inmunodeficiencia humana (VIH)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Luis González del Valle**

Directores

José Antonio Romero Garrido  
Juana Benedí González  
Irene Iglesias Peinado

**Madrid, 2015**

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **FACULTAD DE FARMACIA**

Departamento de Farmacología



### **EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR:

**Luis González del Valle**

Bajo la dirección de los Doctores:

**José Antonio Romero Garrido**

**Juana Benedí González**

**Irene Iglesias Peinado**

**Madrid, 2015**





Los Dres. D. Jose Antonio Romero Garrido, Profesor Asociado, D<sup>a</sup>. Juana Benedí González y D<sup>a</sup> Irene Iglesias Peinado, Profesoras Titulares, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, como Directores,

Certifican:

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: *“Evaluación de estrategias de optimización antirretroviral en pacientes adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”* presentado por el Licenciado en Farmacia D. Luis González del Valle, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento y reúne todos los requisitos para optar al Grado de Doctor en Farmacia.

Concluido el trabajo bibliográfico y experimental, autorizamos la presentación de esta Tesis Doctoral, para que sea defendida ante el tribunal correspondiente.

En Madrid a 30 de abril de 2015.

Prof. Dr. D. Jose Antonio  
Romero Garrido.

Prof. Dra. D<sup>a</sup> Juana  
Benedí González

Prof. Dra. D<sup>a</sup> Irene  
Iglesias Peinado.



## **AGRADECIMIENTOS:**

*A mis directores de tesis los Dres Juana Benedí, José Antonio Romero e Irene Iglesias por todo el tiempo que me han dedicado. Gracias a ti, José Antonio, he aprendido que las conclusiones deben responder a los objetivos, basarse en los resultados y ser concluyentes.*

*A los Servicios de Gestión Económica, Radiodiagnóstico, Microbiología, Análisis y Bioquímica del Hospital Universitario La Paz por ayudarme en la obtención de los datos que conforman la estructura de la tesis.*

*Al Servicio de Medicina Interna (Unidad VIH) del Hospital Universitario La Paz por su incondicional ayuda, sobre todo a Juan González por haber compartido conmigo este proyecto, y a Nacho Pérez Valero por su paciencia y por solventar mis dudas.*

*A todo el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz por su apoyo, especialmente a Alicia, y a mis compañeros de despacho, Elena y José Antonio, por haber esperado, con la misma ilusión que yo, el desenlace de este proyecto.*

*A mis amigos, por seguir alegrándonos por los éxitos de los demás y sentirnos orgullosos de los propios. Thank you very much, Pepe.*

*A mi familia por todo el apoyo que de ellos recibo siempre. Especialmente a Pili y Hernán que, además, me han regalado su tiempo; prometo compensaros.*

*Muchas gracias a todos.*



Dedico esta tesis a  
mis padres Amparo y Santiago,  
y a Pili y a Hernán.





# ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
<b>SUMMARY</b>	XIII
<b>RESUMEN</b>	XIX
ÍNDICE DE TABLAS	XXVII
ÍNDICE DE FIGURAS	XXXI
ABREVIATURAS	XXXIII
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	3
1.1 ASPECTOS VIROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	3
1.1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
1.1.2 DESCRIPCIÓN DEL VIH	4
1.1.3 CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH	7
1.1.4 ETAPAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	9
1.1.5 CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA	12
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	15
1.2.1 MECANISMOS DE TRANSMISIÓN	15
1.2.2 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DESDE SUS INICIOS	16
1.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	23
1.3.1 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	23
1.3.2 CRITERIOS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	27
1.3.2 a TRATAMIENTO DE INICIO	27
1.3.2 b TRATAMIENTO DE RESCATE	28
1.4 ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	29
1.4.1 REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE FÁRMACOS	31

	Página
1.4.2 REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE COMPRIMIDOS Y/O TOMAS	33
1.4.3 OTRAS ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN	34
1.5 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	35
1.5.1 GENERALIDADES	35
1.5.2 MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA	36
1.6 FARMACOECONOMÍA DEL VIH	40
1.6.1 GENERALIDADES	40
1.6.2 TIPOS DE ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS	41
1.6.3 REPERCUSIÓN ECONÓMICA DE LA INFECCIÓN VIH	43
<b>2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	49
<b>3 MATERIAL Y MÉTODOS</b>	55
3.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	55
3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	56
3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	56
3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	56
3.3 DISEÑO DEL ESTUDIO	57
3.4 ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TARGA	58
3.5 EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TARGA	59
3.5.1 PARÁMETROS GENERALES	60
3.5.2 PARAMETROS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	60
3.5.3 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN	62
3.5.4 EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA	62
3.6 ANALISIS FARMACOECONÓMICO	63
3.6.1 EVALUACIÓN DE LOS RECURSOS SANITARIOS UTILIZADOS	63

	Página
3.6.2 ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD	64
3.7 OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES	66
3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	67
<b>4 RESULTADOS</b>	71
4.1 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	71
4.2 PARAMETROS GENERALES	73
4.2.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	73
4.2.1a EDAD	73
4.2.1b GÉNERO	75
4.2.1c RAZA	76
4.2.1d SITUACIÓN LABORAL	77
4.2.2 VARIABLES CLÍNICAS	79
4.2.2a VÍAS DE TRANSMISIÓN	79
4.2.2b SITUACIÓN DE SIDA	80
4.2.2c COINFECCIÓN CON VHC	82
4.2.2d NADIR DE LINFOCITOS T CD4+	83
4.3 PARAMETROS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	85
4.3.1 VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO	85
4.3.1a TIEMPO EN TRATAMIENTO	85
4.3.1b NÚMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO CON TARGA	88
4.3.2 VARIABLES ASOCIADAS A LA SEGURIDAD DE LAS ESTRATEGIAS	90
4.3.2.a VARIABLES ANALÍTICAS BASALES EN EL MOMENTO DE LA SIMPLIFICACIÓN	90
4.3.2b EFECTOS DE LA SIMPLIFICACIÓN SOBRE VARIABLES CLÍNICAS BASALES	93
4.4 VARIABLES DE EFECTIVIDAD	100
4.5 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	104

	Página
4.6 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO	105
4.6.1 VARIABLES ECONÓMICAS: USO DE LOS RECURSOS SANITARIOS	105
4.6.2 ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD	113
4.6.3 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	118
4.6.3a COSTES FARMACOLÓGICOS EXCLUSIVAMENTE	118
4.6.3b MINIMIZACIÓN DE COSTES EN PACIENTES CON ÉXITO EN LA SIMPLIFICACIÓN	120
<b>5 DISCUSIÓN</b>	123
5.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	124
5.2 EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA SEGURIDAD	130
5.3 EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA EFECTIVIDAD	133
5.4 EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA ADHERENCIA	137
5.5 EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN	138
<b>6 CONCLUSIONES</b>	147
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	149

# SUMMARY

## TITLE

EVALUATION OF ANTIRETROVIRAL OPTIMIZATION STRATEGIES IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTED PATIENTS

## BACKGROUND

HIV is a virus belonging to Retroviridae family, specifically the lentivirus subfamily. Like all retroviruses it is characterized by the enzyme reverse transcriptase, able to synthesize deoxyribonucleic acid (DNA) from viral ribonucleic acid (RNA) transcriptase. To date we have identified two retroviruses that cause immunodeficiency in humans: HIV-1 and HIV-2. Both come from different interspecies breaks of viruses that naturally infect simian populations in Africa.

Transmission routes were described in the early eighties of the past century. Although HIV has been isolated from various body fluids: saliva, tears or bronchial secretions, epidemiological data limit the transmission of the virus only to blood and plasma products, semen, female genital secretions, and breast feeding during lactation.

Currently, HIV infection and AIDS is a major, worldwide public health problem. It has shown a pandemic behaviour over the last 2 decades of the twentieth century and the first years of this new century.

The development of antiretroviral therapy has been an outstanding event in the history of medicine. Since the discovery of HIV in 1983, until the introduction of HAART in the beginning of 1996, the HIV-AIDS changed from a rapidly fatal disease to a chronic infection, at least in developed countries. Since 1996 AIDS deaths decreased dramatically as well as the incidence of opportunistic infections.

The main reasons for initiating HAART are to reduce morbidity and mortality associated with HIV infection, recovery and preservation of immune function, avoid the harmful effect of HIV replication on any existing comorbidities and prevent HIV transmission.

Long-term therapy and the availability of a large number of drugs with different toxicities and manageability, provide tailored therapy, in order to ensure viral suppression, which is to improve the quality of life of patients and / or decrease treatment costs. This strategy is known as "Optimization of antiretroviral therapy".

The aim of HAART is the deep and prolonged suppression of viral replication. Among the many factors that can contribute to the failure to achieve desired therapeutic goals, improper adherence to treatment must be highlighted.

Adherence to antiretroviral treatment can be defined as "the patient's ability to engage properly in the election, initiation and control of HIV treatment, which will maintain rigorous compliance in order to achieve adequate viral suppression"

It is necessary to show that optimization strategy, supposed to be less expensive is also more cost-effective, analyzing the overall cost of treating patients with HIV infection in routine clinical practice. To confirm this hypothesis, we need to make pharmacoeconomic studies that support, in terms of efficiency, and in routine clinical practice, the use of these strategies as effective measures, not only the cost of HAART but the overall cost of treating patients HIV.

## OBJECTIVES

The main goal of this PhD thesis is to evaluate, in adult patients with HIV infection, clinically stable and undetectable viral load (<50 copies / uL), the implementation of four optimization strategies of HAART:

1. Simplification strategy with boosted PIs (IP MT)
2. Optimization of replacing a protease inhibitor (PI) for no inhibitor nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) drug (IP NN).

3. Simplifying dosing regimens to once a day (DRV QD).
4. Simplification drug therapy in patients with the M184V mutation (184V)

To achieve the main goal, we set the following secondary objectives:

1. Evaluate the safety of optimization strategies, applied in a cohort of HIV-infected adult patients according to guidelines tracking routine clinical activity at the University Hospital La Paz compared with prior antiretroviral therapy.
2. Evaluate the clinical effectiveness of optimization strategies described above, in our cohort in comparison with prior antiretroviral therapy.
3. Assess patient's treatment adherence after application of optimization strategies, and comparing it with prior adherence to HAART regimen.
4. Evaluating the cost / effectiveness ratio of the above optimization strategies, considering the differential costs associated with treatment of patients infected with HIV.

## RESULTS

A total of 245 patients were included in this study. The average age of treated patients was  $44.93 \pm 0.54$  years. The age range was between 19 and 79 years and men represented a higher percentage than women (74.7% vs 25.3%). The most common route of transmission (37.55%) was sharing injection equipment among injection drug addicts. This finding correlates with the frequency of HCV co-infection of the population included in the study, which involved about half of them (44,9%).

The simplification strategy that started earlier and was more common was the simplification to boosted protease inhibitor (PI MT). This could be justified because it is the strategy most commonly supported by clinical trials, and in which our working group has the greater experience. In addition from a cost saving perspective it's also the most interesting one.



Patients included in our study had an average of almost 11 years of antiretroviral therapy treatment before implementation of the simplification strategy. The number of lines of treatment employed averaged 5.84 for all patients.

In our study a significant variation in liver analytical parameters after optimization of antiretroviral therapy was not observed. When we analyzed the influence of antiretroviral treatment in the two study periods, pre- and post-simplification, we did not see significant changes in serum lipid values. A statistically significant reduction in triglyceride levels in the DRV QD group during the period post-simplification, was a remarkable finding. This reduction may be due to decreasing the total daily amount administered darunavir (1200 mg to 800 mg).

At the end of the study the vast majority (89.8%) of patients had undetectable viral load. No statistically significant differences in effectiveness between different simplification strategies were noted, although better values were observed for NN IP and IP MT strategies (91.4% and 91.6%) when compared to DRV QD and 184V strategies (88% and 84.2% respectively). The viral failure was only the reason for 10.2% of changes in the treatment of simplification. 23 patients (9.4%) experienced a change in their treatment, either because of clinical ineffectiveness, intolerance or inconvenience of simplified treatment.

When we analyzed adherence to treatment globally, we note that our patients had mean adherence greater than 90%, in both the presimplification and postsimplification periods. We did not observe differences in adherence values in any of the four optimization strategies, comparing pre-and post periods simplification.

In our study we measured not only the direct costs attributed to antiretroviral treatment, but also those derived from the patient's clinical monitoring.

The analysis of our results showed a higher overall cost savings of 25% after simplifying period when compared to the previous period. This meant a saving of € 2,734 per patient per year. The cost of drug therapy accounted for the largest contribution to the cost of treatment and patient care.

Through calculating the ICER we estimated that to avoid treatment failure, we would need to invest 12,263.39 € in the strategy 184V, 4,400.87 € in the DRV QD and 29,683.99 € in the MT IP, in no additional therapy optimized, considering the use of healthcare resources associated to the management of these patients in addition to pharmacological cost. With IP NN strategy we did not obtain positive results, and in this case a therapeutic strategy dominated (less effective and more expensive).

The sensitivity analysis shows the strength of our results when we consider together all the strategies of simplification, and when strategies 184V, MT DRV QD and IP are analyzed separately. In the case of IP strategy NN our results are inconclusive. This is due to the fact that different results are obtained after ICER analysis or when we consider only the costs of drug therapy.

## CONCLUSIONS

1.- The patients selected for this study constitutes a representative sample of adult patients infected with HIV, with undetectable viral load and clinically stable population in the usual follow-up by the Departments of Internal Medicine and Pharmacy, from the University Hospital La Paz.

2.- The application of the four optimization strategies (184V, IP MT, DRV QD and IP NN) globally showed a safety profile similar to pre-simplification period. In this sense, security was guaranteed by the normality of the variables analyzed liver parameters, lipid and hematology profile. However, we observed a statistically significant increase in liver enzyme GOT, but with no clinical relevance.

3.- The optimization strategies used showed an overall efficiency greater than 85%. The IP MT strategy presented the best results of effectiveness, while the IP NN strategy proved the less effective. This degree of effectiveness was related to both low virologic rebound, and with a low percentage of changes in the treatment regimen, during the year following the simplification of antiretroviral therapy.

4.- The simplification strategies showed no difference on the adherence between the pre and post period simplification. All patients had an adherence greater than 90%, considered as a minimum level to ensure the effectiveness of antiretroviral treatments.

5.- The implementation of optimization strategies resulted as a whole, in a direct cost saving of 25% over the previous simplification period. The cost of drug treatment was the factor that had the greatest influence on the reduction of direct costs. IP MT strategy was the most cost effective, with more than 3,600 € savings per patient and year. Conversely the application of IP NN strategy resulted in increased costs when compared to the period previous to simplification.

6.- The incremental cost effectiveness ratio was favorable to the implementation of four strategies for simplification, reaching a decrease of costs greater than 17,000 €. The cost/effectiveness ratio of each individual strategy was unfavorable for the IP NN one.

# RESUMEN

## TITULO

EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

## INTRODUCCIÓN

El VIH es un virus que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Como todo retrovirus se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir del ácido ribonucleico (ARN) viral. Hasta la fecha se han identificado dos retrovirus que producen inmunodeficiencia en seres humanos: el VIH-1 y el VIH-2. Ambos provienen de diferentes saltos interespecie de virus que infectan de manera natural a poblaciones de simios en África.

Las vías de transmisión se describieron a principios de los años ochenta. A pesar de que el VIH se ha aislado en diferentes líquidos orgánicos: saliva, lágrimas o secreciones bronquiales, los datos epidemiológicos limitan la transmisión efectiva del virus solamente a través de la sangre y productos plasmáticos, semen, secreciones del aparato genital femenino, y la leche materna durante la lactancia.

En la actualidad, la infección por el VIH y la enfermedad que produce, el SIDA, es uno de los problemas principales de salud pública a nivel mundial. Se configura como una pandemia a lo largo de las 2 últimas décadas del siglo XX y los primeros años de este nuevo siglo.

El desarrollo de la terapia antirretroviral ha sido uno de los hitos en la historia de la medicina. Desde el descubrimiento del VIH en 1983, hasta la introducción del TARGA en los inicios del año 1996, la infección por el VIH-SIDA pasó de ser una enfermedad rápidamente mortal a una infección de carácter crónico, al menos

en los países desarrollados. A partir de 1996 la mortalidad por SIDA disminuyó drásticamente y la incidencia de enfermedades oportunistas se ralentizó espectacularmente.

Los principales motivos para iniciar el TARGA son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH.

La perspectiva de la terapia a largo plazo y la disponibilidad de un gran número de fármacos con diferentes toxicidades y manejabilidad, favorece un curso terapéutico hecho a medida, con el objetivo de garantizar la supresión virológica, consistente en mejorar la calidad de vida de los pacientes y/o disminuir los costes del tratamiento. Esta estrategia se conoce como "terapia de optimización antirretroviral".

El objetivo del TARGA es la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Entre los numerosos factores que pueden contribuir a la no consecución de los objetivos terapéuticos deseados destaca, por su necesidad, la adherencia incorrecta al tratamiento.

La adherencia al tratamiento antirretroviral puede definirse como: "la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral, que permita mantener su cumplimiento riguroso con el objetivo de conseguir una adecuada supresión viral".

En el campo de la infección por el VIH, es necesario demostrar que las estrategias de optimización, a priori más económicas, son también más coste-efectivas, analizando el coste global del tratamiento de los pacientes con infección VIH en condiciones de práctica clínica habitual. Para confirmar esta hipótesis, es necesario la realización de estudios farmacoeconómicos que avalen, en términos de eficiencia, y en condiciones de práctica clínica habitual, el uso de estas estrategias como medidas optimizadoras, no solo del coste del TARGA sino del coste global del tratamiento de los pacientes infectados por

VIH.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es la evaluación, en pacientes adultos con infección VIH, clínicamente estables y con carga viral plasmática indetectable ( $<50$  copias/ $\mu\text{L}$ ), de la implementación de cuatro estrategias de optimización del TARGA:

- 1.-Simplificación a monoterapia con inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IP/r): (IP MT).
- 2.-Optimización de sustitución de un inhibidor de proteasa (IP) por un fármaco inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido (ITINN): (IP NN).
- 3.-Simplificación posológica a regímenes de administración una vez al día: (DRV QD).
- 4.-Simplificación farmacológica en pacientes con la mutación M184V: (184V).

Para abordar el objetivo principal, nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

1.- Evaluar la seguridad de las estrategias de optimización, aplicadas en una cohorte de pacientes adultos infectados por VIH según las pautas de seguimiento de la actividad clínica habitual en el Hospital Universitario La Paz comparándola con el tratamiento antirretroviral previo.

2.- Evaluar la efectividad clínica de las estrategias de optimización anteriormente descritas, en nuestra cohorte compararla con el tratamiento antirretroviral previo.

3.- Evaluar la adherencia de los pacientes al tratamiento tras la aplicación de las estrategias de optimización descritas, comparándolas con la adherencia al régimen terapéutico previo a la optimización.

4.- Evaluar la relación coste/efectividad de las diferentes estrategias de optimización analizadas, teniendo en cuenta el diferencial de costes asociados al tratamiento de los pacientes infectados por el VIH.

## RESULTADOS

Hemos incluido para el análisis en este estudio a 245 pacientes. La media de edad de los pacientes tratados, que estuvo comprendida entre 19 y 79 años, fue de  $44,93 \pm 0,54$  años. En el total de los pacientes incluidos los hombres representaron un porcentaje mayor que las mujeres (74,7% vs 25,3%). La vía de transmisión más frecuente (37,55%) fue compartir material de inyección entre adictos a drogas parenterales. Este dato se correlaciona con la frecuencia de coinfección por el VHC de la población incluida en el estudio, que supuso aproximadamente la mitad de la muestra (44,9 %).

La estrategia de simplificación en la que antes se empezaron a incluir pacientes y la más mayoritaria fue la de simplificación a inhibidor de proteasa potenciado (IP MT). Esto podría justificarse porque es la estrategia más avalada por ensayos clínicos, y en la que tenía más experiencia nuestro grupo de trabajo. Asimismo es la que más interés, desde el punto de vista de ahorro económico podría tener.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron una media de casi 11 años de tratamiento con terapia antirretroviral antes de la implementación de la estrategia de simplificación. El número de líneas de tratamiento empleadas promedio fue de 5,84 para el total de pacientes.

En nuestro estudio no se observó de forma global una variación significativa de los parámetros analizados del perfil hepático tras la optimización de la terapia antirretroviral. Al analizar la influencia de los tratamientos antirretrovirales en los dos periodos de estudio, pre y post-simplificación, tampoco observamos modificaciones importantes en los valores de lípidos séricos. Podemos destacar la reducción estadísticamente significativa de los valores de triglicéridos en el grupo DRV QD durante el periodo post-simplificación, esta reducción puede

deberse a disminuir la cantidad total diaria administrada de darunavir (de 1200 mg a 800 mg).

Al final del estudio la gran mayoría (89,8 %) de los pacientes presentaban carga viral indetectable. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas de la efectividad entre las distintas estrategias de simplificación, aunque tuvieron mejores valores las estrategias IP NN e IP MT (91,4% y 91,6%) respecto a las estrategias 184V y DRV QD (88% y 84,2% respectivamente). El fracaso viral sólo fue el motivo de un 10,2% de los cambios del tratamiento de simplificación. 23 pacientes (9,4%) sufrieron una modificación en su tratamiento, bien por motivos de ineffectividad clínica o por intolerabilidad, inconveniencia del tratamiento simplificado.

Al analizar la adherencia al tratamiento de forma global, observamos que nuestros pacientes presentaban una adherencia media superior al 90%, tanto en el periodo presimplificación como postsimplificación. En este sentido no se encuentran diferencias entre las cuatro estrategias realizadas. Tampoco observamos diferencias en los valores de adherencia en ninguna de las cuatro estrategias de optimización, comparando los periodos pre y post-simplificación.

En nuestro estudio hemos abordado no solo los costes directos imputados al tratamiento antirretroviral, sino también aquellos derivados del seguimiento clínico del paciente.

El análisis de nuestros resultados mostró un ahorro global de costes superior al 25% del periodo posterior a la simplificación respecto al periodo anterior. Esto implicó un ahorro por paciente de 2.734 € al año. El coste del tratamiento farmacológico supuso la mayor contribución al coste del tratamiento y cuidados del paciente.

A través del cálculo del RCEI se estimó que para evitar un fracaso terapéutico, se necesitaría invertir 12.263,39 € en la estrategia 184V, 4.400,87 € en la DRV QD y 29.683,99 € en la IP MT, adicionales en la terapia no optimizada, considerando el uso de recursos sanitarios asociados al manejo de estos



pacientes además del coste farmacológico. Con la estrategia IP NN no obtuvimos resultados positivos, siendo en este caso una estrategia terapéutica dominada (menos eficaz y más costosa).

El análisis de sensibilidad nos muestra la fortaleza de nuestros resultados cuando consideramos en conjunto todas las estrategias de simplificación, y cuando se analizan las estrategias 184V, DRV QD e IP MT por separado. En el caso de la estrategia IP NN nuestros resultados no son concluyentes, ya que el resultado cambia de signo al hacer el RCEI o cuando consideramos únicamente los costes de la terapia farmacológica.

## CONCLUSIONES

1ª.- La población de pacientes seleccionados para la realización de este estudio constituyó una muestra representativa de pacientes adultos, infectados por VIH, con carga viral indetectable y clínicamente estables, de la población habitual en seguimiento por los Servicios de Medicina Interna y de Farmacia del Hospital Universitario La Paz.

2ª.- La aplicación de las cuatro estrategias de optimización (184V, IP MT, DRV QD e IP NN) de forma global, mostraron un perfil de seguridad similar al periodo pre-simplificación. En este sentido esta seguridad se vio avalada por la normalidad en las variables analizadas de los parámetros hepáticos, perfil lipídico y hematológico. Sin embargo, la estrategia de simplificación IP NN se observó un incremento estadísticamente significativo, pero poco relevante desde el punto de vista clínico, de la enzima hepática GOT.

3ª.- Las estrategias de optimización utilizadas mostraron una efectividad global superior al 85%. La estrategia IP MT presentó los mejores resultados de efectividad, mientras que la estrategia IP NN resultó la menos efectiva. Este grado de efectividad se vio relacionado tanto con un escaso rebote virológico, como con un bajo porcentaje de modificaciones de la pauta terapéutica, durante el año siguiente a la simplificación del tratamiento antirretroviral.

4ª.- Las estrategias de simplificación no mostraron diferencias sobre la adherencia al tratamiento entre el periodo pre y post simplificación. Todos los pacientes presentaron una adherencia superior al 90%, considerada como nivel mínimo para garantizar la efectividad de los tratamientos antirretrovirales.

5ª.- La implantación de las estrategias de optimización supusieron en su conjunto, un ahorro de costes directos de un 25% respecto al periodo previo a la simplificación. El coste del tratamiento farmacológico fue el factor más influyente en la disminución de los costes directos. La estrategia IP MT fue la que resultó más coste efectiva con un ahorro superior a los 3.600 € por paciente y año. Por el contrario la aplicación de la estrategia IP NN dio lugar a un incremento de costes respecto al periodo anterior a la simplificación.

6ª.- El ratio coste efectividad incremental fue favorable a la implementación de las cuatro estrategias de simplificación, alcanzándose una disminución de costes mayor de 17.000 €. El análisis coste/efectividad individualizado de cada una de las estrategias resultó desfavorable para la estrategia IP NN.



## ÍNDICE DE TABLAS

## PÁGINA

Tabla 1	Clasificación de la infección por VIH propuestos por los CDC (1993)	12
Tabla 2	Enfermedades que definen la inclusión en la categoría B	13
Tabla 3	Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA	14
Tabla 4	Datos estadísticos mundiales de la pandemia VIH/SIDA (en millones de personas)	17
Tabla 5	Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por año de diagnóstico y sexo	20
Tabla 6	Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por año de diagnóstico y zona geográfica de origen	21
Tabla 7	Uso de recursos sanitarios (estudio de Tramarin y col, 2004)	44
Tabla 8	Costes asociados al consumo de recursos sanitarios (estudio de Tramarin y col, 2004)	45
Tabla 9	Estrategías de simplificación evaluadas	59
Tabla 10	Distribución de pacientes según la estrategia de simplificación	71
Tabla 11	Grupos de pacientes con múltiples simplificaciones	72
Tabla 12	Grupos de pacientes incluidos en el análisis (única estrategia de simplificación)	72
Tabla 13	Edad media en años	73
Tabla 14	Distribución de género en el total de los pacientes	75
Tabla 15	Distribución de género según la estrategia de simplificación	75
Tabla 16	Distribución de la raza en el total de los pacientes	76
Tabla 17	Distribución de la raza según la estrategia de simplificación	77
Tabla 18	Distribución de la situación laboral en el total de los pacientes	77
Tabla 19	Distribución de la situación laboral según la estrategia de simplificación	78
Tabla 20	Distribución de la vía de transmisión en el total de los pacientes	79
Tabla 21	Distribución de la vía de transmisión según la estrategia de simplificación	80
Tabla 22	Distribución de SIDA en el total de los pacientes	80
Tabla 23	Distribución de SIDA según la estrategia de simplificación	81
Tabla 24	Distribución de la co-infección VHC en el total de los pacientes	82
Tabla 25	Distribución de la coinfección VHC según la estrategia de simplificación	82

		<b>PÁGINA</b>
Tabla 26	Distribución de nadir linfocitos T CD4+ en el total de los pacientes	83
Tabla 27	Distribución de nadir linfocitos T CD4+ según la estrategia de simplificación	84
Tabla 28	Tiempo medio de tratamiento con TARGA previo a la simplificación	86
Tabla 29	Número medio de líneas de tratamiento con TARGA previo a la simplificación	88
Tabla 30	Variables de función hepática en el momento de la simplificación	90
Tabla 31	Variables de perfil lipídico en el momento de la simplificación	91
Tabla 32	Otras variables clínicas en el momento de la simplificación	92
Tabla 33	Variación en los parámetros relacionados con la función hepática durante el año pre-simplificación y post-simplificación	94
Tabla 34	Variación en los parámetros relacionados con la función hepática durante el año pre-simplificación y post-simplificación en función de la estrategia de simplificación	95
Tabla 35	Variación en los parámetros relacionados con el perfil lipídico durante el año pre-simplificación y post-simplificación	96
Tabla 36	Variación en los parámetros relacionados con el perfil lipídico durante el año pre-simplificación y post-simplificación en función de la estrategia de simplificación	97
Tabla 37	Variación en otras variables clínicas durante el año pre-simplificación y post-simplificación	98
Tabla 38	Variación en otras variables clínicas durante el año pre-simplificación y post-simplificación en función de la estrategia de simplificación	99
Tabla 39	Número de fracasos terapéuticos al año de la simplificación asociado a cada estrategia de simplificación	100
Tabla 40	Tiempo hasta fracaso terapéutico	102
Tabla 41	Tiempo hasta modificación posológica que revierta simplificación	102
Tabla 42	Tiempo hasta rebote virológico	102
Tabla 43	Influencia de las variables identificadas sobre la eficacia al tratamiento tras la simplificación	103
Tabla 44	Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de adherencia	104
Tabla 45	Diferencia de adherencia entre los dos periodos de estudio	105

		<b>PÁGINA</b>
Tabla 46	Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para el total de pacientes	106
Tabla 47	Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo 184V	107
Tabla 48	Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo DRV QD	108
Tabla 49	Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo IP MT	109
Tabla 50	Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo IP NN	110
Tabla 51	Costes asociados al consumo de recursos sanitarios	111
Tabla 52	Costes asociados al consumo de fármacos	112
Tabla 53	Costes asociados al uso de recursos para el total de los pacientes	113
Tabla 54	Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo 184V	114
Tabla 55	Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo DRV QD	114
Tabla 56	Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo IP MT	115
Tabla 57	Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo IP NN	115
Tabla 58	Resultados coste-efectividad	117
Tabla 59	Resultados coste-efectividad considerando únicamente costes farmacológicos	119
Tabla 60	Resultados del análisis de minimización de costes asumiendo eficacia equivalente	120



## ÍNDICE DE FIGURAS

## PÁGINA

Figura 1	Estructura de la partícula de VIH	5
Figura 2	Procedencia del VIH	6
Figura 3	Ciclo vital del VIH	7
Figura 4	Representación de la fusión del VIH con la membrana del linfocito CD4	9
Figura 5	Historia natural de la infección por VIH	11
Figura 6	Nuevas infecciones en África Subsahariana por edad y sexo en 2013	18
Figura 7	Distribución por países de la población infectada por VIH en el centro y oeste de Europa y Norteamérica en 2013	19
Figura 8	Nuevos diagnósticos de VIH en 2013, en España distribuidos por edad y sexo	20
Figura 9	Casos de SIDA en España por sexo y año de diagnóstico	22
Figura 10	Casos de SIDA en España en 2013. Distribución por edad y sexo	23
Figura 11	Dianas de fármacos antirretrovirales	24
Figura 12	TARGA y terapia de simplificación	57
Figura 13	Distribución de la edad de los pacientes totales	74
Figura 14	Distribución de la edad según la estrategia de simplificación	74
Figura 15	Distribución del tiempo medio de tratamiento con TARGA previo a la simplificación	85
Figura 16	Distribución del tiempo medio de tratamiento con TARGA según la estrategia de simplificación	86
Figura 17	Dispersión de fechas según estrategia de simplificación	87
Figura 18	Distribución de la frecuencia del número promedio de TARGAs por paciente previos a la simplificación	89
Figura 19	Distribución del número promedio de TARGAs por paciente previos a la simplificación según la estrategia de simplificación	89
Figura 20	Número de fracasos por estrategia de optimización y causa de fracaso	101

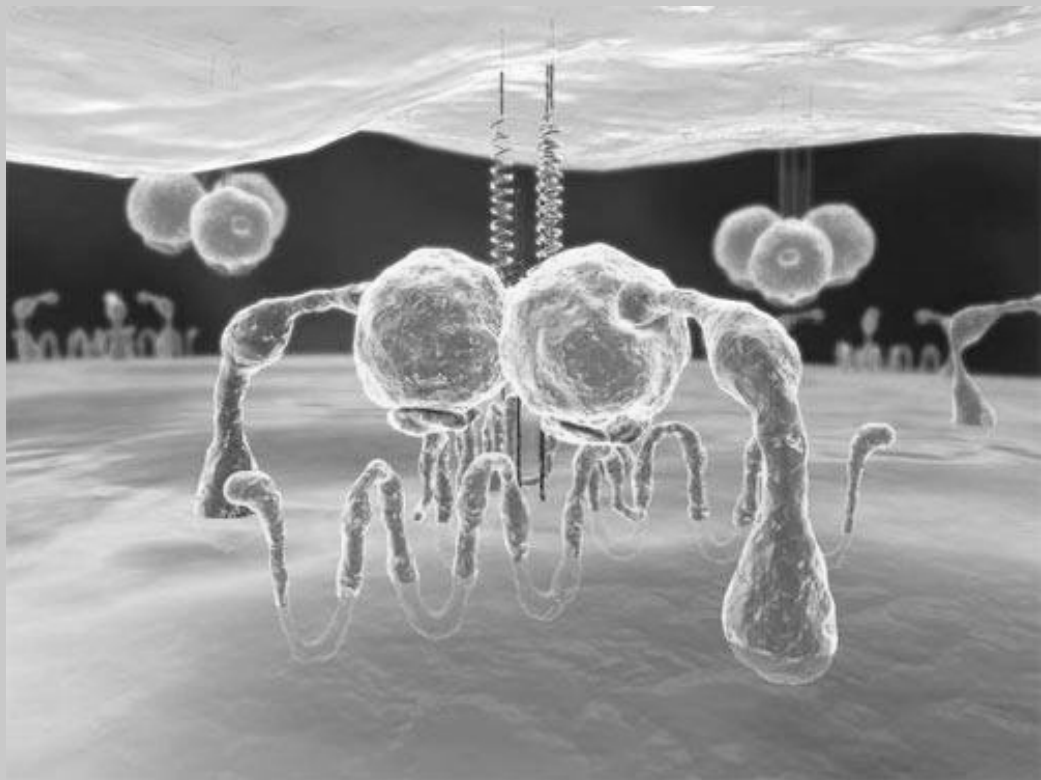




## SIGLAS

184V	Estrategia de optimización de retirada de 3TC o ETR del TARGA
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ATV	Atazanavir
AZT	Azidotimidina o Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and prevention
CrCl	Aclaramiento de Creatinina
CV	Carga Viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
DRV QD	Estrategia de optimización de administración única diaria de DRV/r
DRV/r	DRV potenciado con RTV
DTG	Dolutegravir
EEUU	Estados Unidos de América
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GESIDA	Grupo Español de Estudio de SIDA
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa
GOT	Transaminasa Glutámico Oxalacética
GPT	Transaminasa Glutámico Pirúvica
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTLV-III	Virus Linfotrópicos del ser Humano tipo III
InInt	Inhibidores de la Integrasa
INR	Relación Normalizada Internacional
IP	Inhibidores de la Proteasa
IP MT	Estrategia de optimización a monoterapia con IP
IP NN	Estrategia de optimización de sustitución de IP por ITINN
IP/r	IP potenciados con RTV
ITI	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa

ITIAN	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos o Nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos
LAV	Virus Asociado a Linfadenopatía
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPV	Lopinavir
LPV/r	LPV potenciado con RTV
MVC	Maraviroc
NNT	Número de pacientes que se Necesita Tratar
NVP	Nevirapina
ONUSIDA	Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RAL	Raltegravir
RCEI	Ratio Coste Efectividad Incremental
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
SIV	Virus de la Inmunodeficiencia de Simios
SQV	Saquinavir
T-20	Enfuvirtide
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TAMs	Mutaciones Asociadas a Análogos de Timidina
TARGA	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
TDF	Tenofovir
TPV	Tpranavir
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UDVP	Usuarios de Drogas Vía Parenteral
VHC	Virus de Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana



## 1.- INTRODUCCIÓN



# 1.- INTRODUCCIÓN

## 1.1.- ASPECTOS VIROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

### 1.1.1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El 5 de junio de 1981 los CDC (Centers for Disease Control and Prevention<sup>a</sup>) norteamericanos convocaron una conferencia de prensa en la que describían los casos de cinco jóvenes homosexuales afectados de sarcoma de kaposi y neumonía ocasionada por *Pneumocystis jiroveci*<sup>b</sup>. Ese mismo año, un médico inmunólogo profesor en la Universidad de California en Los Ángeles publicó la primera serie de 4 casos de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)<sup>1</sup>.

A los dos años de la publicación de los primeros casos de esta infección, un equipo de investigadores del instituto Pasteur de Paris, liderado por Francoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier aisló el virus origen de la infección<sup>2</sup>. El virus fue llamado inicialmente Virus asociado a Linfadenopatía (LAV<sup>c</sup>).

En 1984 el investigador estadounidense Robert Gallo y sus colaboradores, publicaron en la revista *Science* la caracterización del Virus Linfotrópicos de Células T del ser Humano tipo III (HTLV-III<sup>d</sup>) y su implicación en el desarrollo del SIDA<sup>3</sup>.

En 1986 el Subcomité de Retrovirus Humanos, del Comité Internacional sobre Taxonomía de los Virus, propuso el nombre Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>4</sup>.

---

<sup>a</sup> Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EEUU

<sup>b</sup> Anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*

<sup>c</sup> Acrónimo Inglés: Lymphadenopathy Associated Virus

<sup>d</sup> Acrónimo Inglés: *Human T-lymphotropic virus*

El primer caso documentado de infección por VIH data de 1959, detectado en una muestra de suero procedente de Kinshasa. Análisis basados en el estudio evolutivo de secuencias del genoma viral, hace pensar que el origen del antecesor común del subtipo responsable de la mayoría de las infecciones por VIH a escala mundial, se ubica en África Central y se remonta a inicios del siglo XX<sup>5</sup>.

El primer caso de SIDA en España se diagnosticó en octubre de 1981, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona<sup>6</sup>. Se trataba de un varón de 35 años, homosexual que fue diagnosticado de Sarcoma de Kaposi y Toxoplasmosis Granulomatosa.

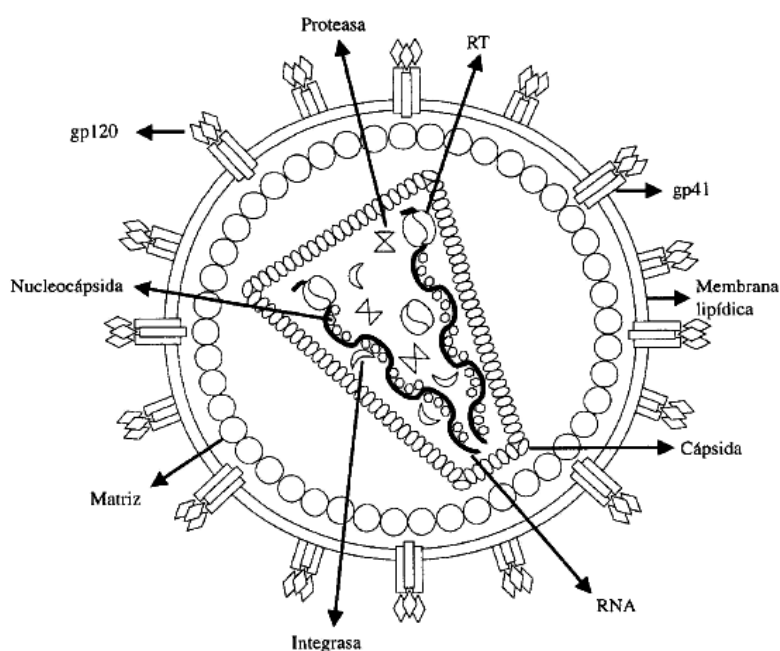
### 1.1.2.- DESCRIPCIÓN DEL VIH

El VIH es un virus que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Como todo retrovirus se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir del ácido ribonucleico (ARN) viral.

Posee una estructura esférica, de aproximadamente 110 nm de diámetro, dentro de la cual se pueden diferenciar tres capas (**Figura 1**):

- **Capa externa o envoltura:** formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glicoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembrana) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II. Debajo de la membrana lipídica se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41.
- **Cápside icosaédrica** formada por la proteína p24.
- **Capa interna o nucleoide:** contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa inversa). El genoma del VIH

está formado por dos moléculas de ARN monocatenario, idénticas y de polaridad positiva. Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (env, gag y pol), presenta una serie de genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx y tev) que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral.



**Figura 1. Estructura de la partícula de VIH.**

La información genética del VIH está compuesta por dos hebras, de ARN monocatenario, no segmentado, de polaridad positiva, idénticas, y no unidas entre sí. Este ARN debe transformarse, mediante transcripción inversa, en ADN vírico para poder integrarse en el núcleo de la célula huésped.

Hasta la fecha se han identificado dos retrovirus que producen inmunodeficiencia en seres humanos: el VIH-1 y el VIH-2. Ambos provienen de diferentes saltos interespecie de virus que infectan de manera natural a poblaciones de simios en África (SIV<sup>e</sup>).

---

<sup>e</sup> Acrónimo inglés: Simian Immunodeficiency Virus



## Introducción

El VIH-1 proviene del virus que infecta naturalmente a la variedad de chimpancé *Pan troglodytes* que habita en el sur de Camerún (SIVcpzPtt). Las cepas del VIH-1 se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética y se piensa que representan diferentes etapas de salto inter-especies. Estos son el grupo M (main o principal), el grupo O (outlier), y el grupo N (no M, no O). El grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF (formas recombinantes circulantes)<sup>7</sup>.

El VIH-2 es cercano filogenéticamente al virus de la inmunodeficiencia del Sooty mangabey (SIVsm), una variedad de mono frecuente en África occidental, con el que tiene una gran homología genética.

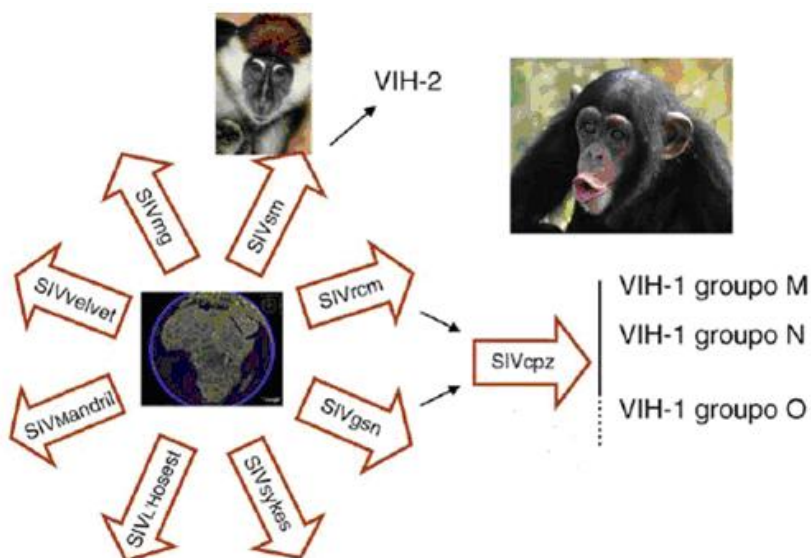


Figura 2. Procedencia del VIH (Adaptada de Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29: 58-65).

El VIH-1 y el VIH-2 tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA, mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico y menos transmisible<sup>8,9</sup>. El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado casos en Europa, incluyendo a España, y Estados Unidos (EEUU)<sup>10</sup>.

### 1.1.3.- CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El ciclo de replicación del VIH se subdivide en varias etapas. Tras una primera etapa de absorción, fusión e internalización del virión en la membrana celular, el virus se retrotranscribe en el citoplasma. Posteriormente el complejo de replicación es transportado al núcleo, donde el ADN se integra en los cromosomas. El ciclo prosigue con la transcripción y traducción de las proteínas virales y acaba con la morfogénesis y salida de los nuevos viriones<sup>11</sup> (Figura 3).

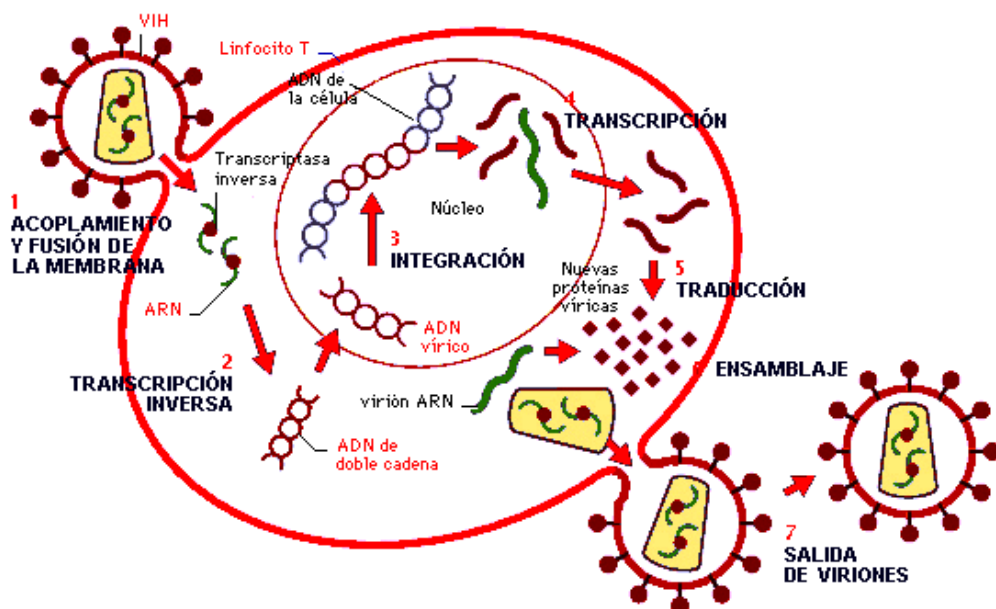


Figura 3. Ciclo vital del VIH. Ilustración de Microsoft

Desde la descripción de los primeros casos de SIDA en EEUU, y seguidamente en Europa y resto del mundo, fue muy llamativa la intensa depleción de linfocitos T CD4<sup>+</sup> que presentaban los pacientes. Es precisamente ésta la célula diana clave del virus, ya que expresa en su superficie las dos moléculas que el virus necesita utilizar como receptores: la propia molécula CD4 y un receptor de quioquinas<sup>12</sup>, generalmente CCR5, en las primeras fases de la infección. En algunos pacientes el virus puede utilizar un receptor alternativo (CXCR4) en fases avanzadas de su evolución, lo que se conoce como cambio de tropismo.

## Introducción

---

La molécula gp120 de la envoltura viral interacciona con el receptor celular CD4 y experimenta un cambio conformacional que permite al virus una segunda interacción con el receptor de quioquinas CCR5 o CXCR4. Este doble reconocimiento de receptores induce la exposición de la zona fusogénica amino-terminal de gp41, proteína de la envoltura, permitiendo la fusión de las membranas viral y celular (**Figura 4**).

Una vez dentro de la célula el genoma del virus se retrotranscribe y viaja hacia el núcleo como parte de un complejo pre-integración que agrupa las proteínas responsables del flujo celular y la integración. Una vez integrado en el cromosoma humano, el VIH puede activar la expresión de todos sus genes, y la producción y liberación de nuevas partículas virales. Este proceso conlleva generalmente la muerte celular.

El linfocito T CD4+ es la principal célula diana de la infección por VIH, aunque otras poblaciones celulares como macrófagos y células dendríticas también pueden infectarse ya que co-expresan los receptores necesarios. Entre las células susceptibles de ser infectadas por el VIH se encuentran los linfocitos T CD4+, T CD8+, monocitos, macrófagos, microglía y células de Langerhans.

El linfocito T CD4+ infectado se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso. Sin embargo, algunas células infectadas no son destruidas y pueden revertir al estado quiescente después de la infección, albergando al virus latente durante periodos muy prolongados y generando un reservorio del virus. El reservorio celular latente de VIH-1 consiste principalmente en linfocitos T CD4+ memoria en estado de reposo. Este reservorio de células latentemente infectadas tiene una vida media de más de cuatro años y es el obstáculo principal para la erradicación del virus<sup>7</sup>.

La infección por VIH es intrínsecamente incurable con fármacos antiretrovirales, porque aunque sea posible frenar completamente la replicación del virus durante largos periodos de tiempo, al suspender el tratamiento podría reiniciarse la replicación a expensas de este reservorio.

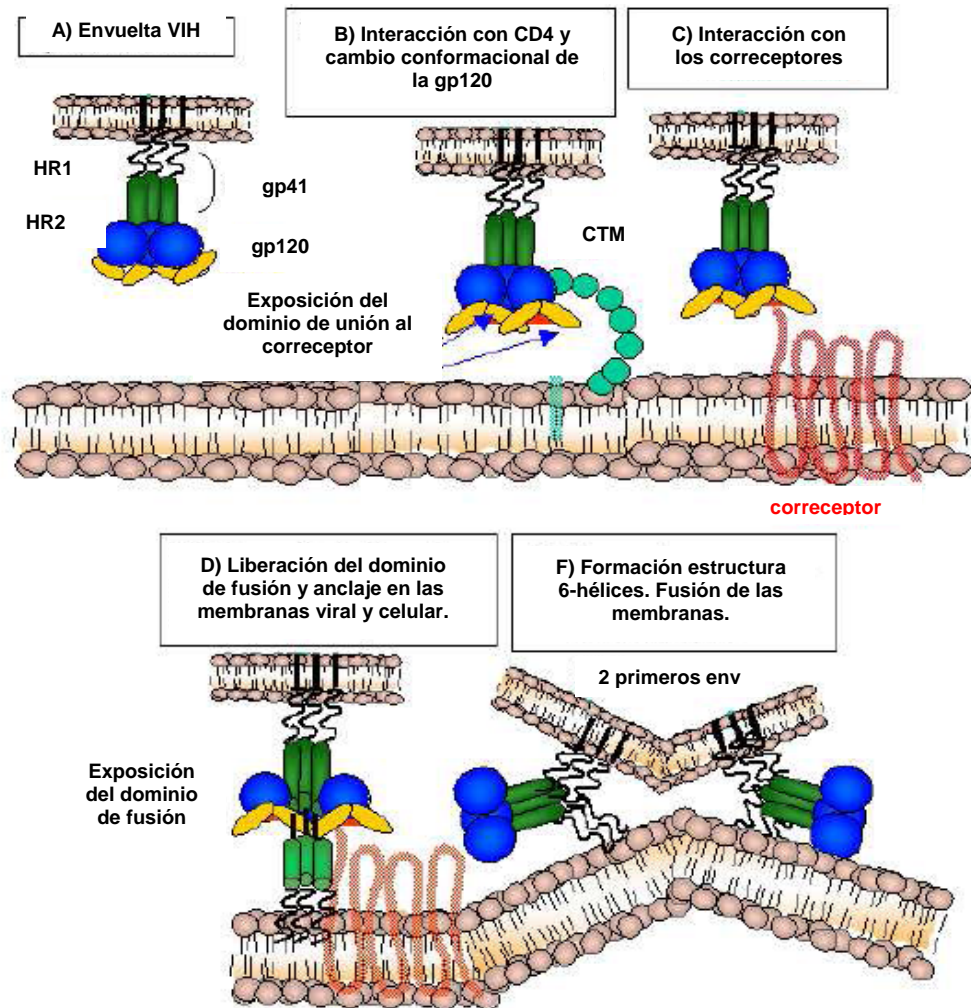


Figura 4. Representación de la fusión del VIH con la membrana del linfocito T CD4+.

#### 1.1.4.- ETAPAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

En la infección por VIH pueden describirse diversas etapas, identificadas por un conjunto de síntomas e indicadores clínicos (Figura 5).

- **Primoinfección:** Tras el contacto con el VIH se inicia un periodo ventana de 4 a 12 semanas, en el cual a pesar de existir niveles de viremia muy elevados, no

es posible detectar la presencia de una respuesta humoral ni celular frente al VIH. Después de este periodo podrían detectarse anticuerpos específicos y/o linfocitos T CD8+ con actividad citotóxica frente al VIH. Este proceso constituirá la respuesta inmune del organismo y contribuirá al control de la replicación viral tras la primoinfección. En cualquier caso, esta respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus acantonado desde las primeras horas de la infección en el organismo. Se establece así una infección crónica persistente en el sujeto infectado.

En la mayoría de los casos (70%) la infección cursa de forma sintomática, aunque la clínica puede no ser concluyente de infección por VIH. Sin embargo, el 30% de los casos pueden cursar de forma asintomática<sup>13</sup>. Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral (CV) basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección.

**- Fase crónica de la infección:** En esta fase se mantienen respuestas celulares o humorales durante años. Sin embargo, los mecanismos de inmunosupresión y de destrucción de linfocitos T CD4+ por el VIH tienen lugar de forma persistente, causando a medio plazo una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral.

Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos. La velocidad de progresión es muy variable de unos individuos a otros. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus desarrollan el SIDA en un plazo de 5 a 10 años<sup>14</sup>.

**- Estadio avanzado de la enfermedad:** Los estadios finales de la enfermedad se caracterizan clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas. Desde el punto de vista inmunológico por el descenso del número de linfocitos T CD4+ y, virológicamente, por la elevación de la carga viral plasmática. En esta etapa se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH. De esta

forma se genera un círculo vicioso en el que el deterioro inmunológico progresivo permite una replicación viral más agresiva.

En este estado de inmunosupresión severa, pueden desarrollarse infecciones o neoplasias oportunistas de novo o como reactivación de infecciones latentes<sup>15</sup>. Esta situación se correlaciona con niveles de linfocitos T CD4+ en sangre periférica por debajo de 200/μL pero sobre todo, por debajo de 50-100 células/μL. La mayoría de los pacientes que llegan a esta fase no sobreviven más de tres años sin tratamiento antirretroviral<sup>16</sup>.

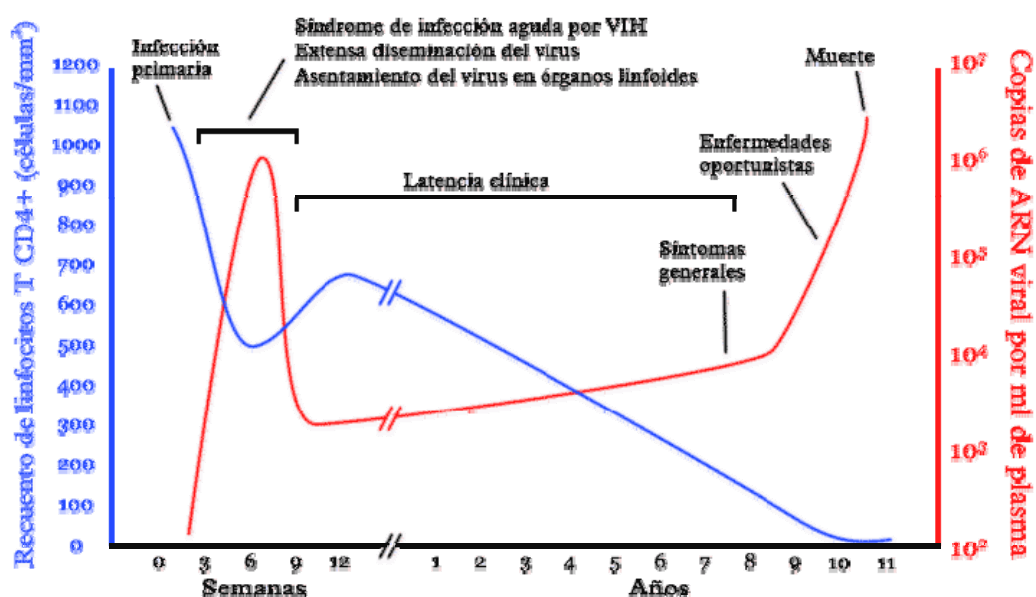


Figura 5. Historia natural de la infección por VIH.

Hay datos contradictorios sobre si existe un límite en la reconstitución inmunológica de los pacientes que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La cohorte del Hospital Johns Hopkins y la cohorte ATHENA<sup>17,18</sup>, con un seguimiento de hasta 7 años después del inicio del TARGA, sugieren que la posibilidad de alcanzar recuentos de linfocitos T CD4+ normales depende del número inicial. En estas dos cohortes sólo los pacientes que iniciaron TARGA con > 350 células/μL se aproximaron a la normalización cuantitativa. Sin embargo, los datos de EuroSIDA<sup>19</sup> sugieren que se puede

## Introducción

normalizar el número de linfocitos T CD4+, independientemente del nadir<sup>f</sup> alcanzado, si la replicación viral persiste suprimida por debajo de 50 copias/mL de forma prolongada.

### 1.1.5.- CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA

La definición de SIDA ha sido sometida a varias revisiones a través de los años. Se considera que un individuo infectado por VIH con recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L tiene SIDA, independientemente de la presencia o no de síntomas o infecciones oportunistas.

La clasificación vigente de la infección por VIH-1, que entró en vigor en enero de 1993 se basa en el recuento de linfocitos T CD4+ y en la existencia de diferentes situaciones clínicas en las que se puede clasificar al paciente infectado<sup>20</sup> (Tabla 1). La combinación de ambos parámetros da lugar a la clasificación en los diferentes estadios de la enfermedad.

Tabla 1: Clasificación de la infección por VIH propuestos por los CDC (1993)

LINFOCITOS T CD4+	CATEGORÍA CLÍNICA		
	A	B	C (SIDA)
> 500 cél/ $\mu$ L (>29%)	A1	B1	C1
200-499 cél/ $\mu$ L (14-28%)	A2	B2	C2
<200 cél/ $\mu$ L (<14%)(SIDA)	A3	B3	C3

Analíticamente puede clasificarse atendiendo al recuento de linfocitos T CD4+ en sangre periférica en:

- **Categoría 1** con más de 500 células/ $\mu$ L
- **Categoría 2** con valores entre 200 y 499 células/ $\mu$ L

---

<sup>f</sup> Recuento de CD4 más bajo que una persona haya tenido nunca durante un periodo determinado o bien a lo largo de su historial médico.

- **Categoría 3** con menos de 200 células/ $\mu$ L.

Clínicamente pueden diferenciarse las siguientes categorías:

- **Categoría A** se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin presencia de linfadenopatía generalizada persistente.
- **Categoría B** se aplica al paciente infectado por el VIH que no se puede incluir en la categoría C, en el que se dan situaciones atribuibles a la infección por el VIH o indicativas de déficit de inmunidad celular o que el clínico prevé que tendrán una evolución, o requerirán un manejo que interferirá con la infección por el VIH.
- **Categoría C** en la que se encuadra a los pacientes que han presentado algún cuadro clínico definitorio de SIDA.

A diferencia de la categoría C, en la que la lista de situaciones clínicas es cerrada, para la categoría B la lista es abierta y puede incluir otras complicaciones clínicas asociadas a la infección por VIH. Los diagnósticos que clasifican en las categorías B o C se recogen en las tablas 2 y 3:

**Tabla 2: Enfermedades que definen la inclusión en la categoría B**

1	Angiomatosis bacilar
2	«Muguet» (candidiasis oral)
3	Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
4	Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ
5	Fiebre ( $>38,5^{\circ}$ C) o diarrea de más de um mês de duración
6	Leucoplasia oral vellosa
7	<i>Herpes Zoster</i> (2 episodios o 1 episodio que afecte a más de un dermatoma)
8	Púrpura trombocitopénica idiopática
9	Listeriosis
10	Enfermedad inflamatoria pélvica (si complicada con abscesos tuboováricos)
11	Neuropatía periférica
12	Otras complicaciones menores asociadas a la infección por el VIH-1



**Tabla 3: Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA**

1	Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2	Candidiasis esofágica
3	Carcinoma de cervix invasivo
4	Coccidiomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5	Criptococosis extrapulmonar
6	Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
7	Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos
8	Retinitis por citomegalovirus
9	Encefalopatía por VIH
10	Infección por el virus del <i>herpes simple</i> que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración
11	Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
12	Isosporidiasis crónica (de más de un mes)
13	Sarcoma de Kaposi
14	Linfoma de Burkitt o equivalente
15	Linfoma inmunoblástico o equivalente
16	Linfoma cerebral primario
17	Infección por <i>M. avium-intracellulare</i> o <i>M. kansasii</i> diseminado o extrapulmonar
18	Tuberculosis pulmonar
19	Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
20	Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
21	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
22	Neumonía recurrente
23	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
24	Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> deferentes de <i>S. tify</i>
25	Toxoplasmosis cerebral
26	Wasting syndrome <sup>g</sup>

---

<sup>g</sup> Enfermedad debilitante debida al VIH

## 1.2.- EPIDEMIOLOGÍA

### 1.2.1.- MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Los mecanismos de transmisión del VIH pueden definirse, como aquellas vías que utiliza el virus para pasar de una persona infectada a otra que no ha estado previamente en contacto con el virus. Un aspecto importante en estos mecanismos de transmisión, es la incapacidad del VIH de reproducirse fuera de un huésped vivo y su falta de resistencia a las condiciones medioambientales. El VIH no sobrevive fácilmente en el medio ambiente y no se puede reproducir fuera de un huésped vivo.

Las vías de transmisión se describieron a principios de los años ochenta. A pesar de que el VIH se ha aislado en diferentes líquidos orgánicos: saliva, lágrimas o secreciones bronquiales, los datos epidemiológicos limitan la transmisión efectiva del virus solamente a través de la sangre y productos plasmáticos, semen, secreciones del aparato genital femenino, y la leche materna durante la lactancia<sup>21</sup>.

En la actualidad, las vías comprobadas de transmisión serían las siguientes:

- **Transmisión sexual:** Esta es la vía de transmisión más habitual de la infección a nivel mundial. El riesgo de transmisión varía en función de las prácticas sexuales empleadas, y se estima que puede oscilar entre el 0,1 y el 3%. Existen factores que pueden incrementar este riesgo, como: la primoinfección, el estadio clínico avanzado de la infección, el número de parejas sexuales o la coexistencia con otras enfermedades de transmisión sexual ulcerativas.
- **Transmisión parenteral:** La sangre al contener elevadas concentraciones del virus, constituye un vehículo de gran efectividad para transmitir el VIH de una persona a otra. Se ha descrito contagio de VIH en las siguientes situaciones:

- Transfusiones sanguíneas y administración de concentrados de factor de coagulación a personas con coagulopatías congénitas.
- Uso compartido de material de inyección entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- En el medio laboral, mediante la exposición a material quirúrgico contaminado por VIH.

- **Transmisión vertical:** Esta transmisión puede darse durante la gestación, en el momento del parto o durante el postparto a través de la leche materna. En ausencia de tratamiento antirretroviral, el riesgo de transmisión oscila alrededor del 20%. El principal factor determinante para la transmisión vertical es la CV plasmática materna. Existe una relación lineal entre la tasa de transmisión y la CV, sin existir un valor umbral por debajo del cual no exista riesgo de transmisión materno-fetal<sup>22</sup>. La transmisión vertical durante el parto o la lactancia supone la vía de adquisición del VIH en la mayoría de los niños infectados<sup>23</sup>.

### 1.2.2.- EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DESDE SUS INICIOS

En la actualidad, la infección por el VIH y la enfermedad que produce, el SIDA, es uno de los problemas principales de salud pública a nivel mundial. Se configura como una pandemia a lo largo de las 2 últimas décadas del siglo XX y los primeros años de este nuevo siglo. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) estimaba que a finales del año 2000 había en el mundo 36,1 millones de personas vivas infectadas por el VIH o con SIDA, de los cuales 1,4 millones son niños menores de 15 años<sup>24</sup>. Además se estima que otros 21,8 millones de personas habían muerto por esta causa desde el comienzo de la epidemia, de las cuales una quinta parte eran niños. En el año 2002 las estimaciones llegaron a más de 40 millones de infectados, disminuyendo progresivamente en términos generales hasta las cifras actuales. Se estima que en el año 2013, en el mundo estaban infectados por el VIH alrededor de 35 (33,2 - 37,2) millones de personas.

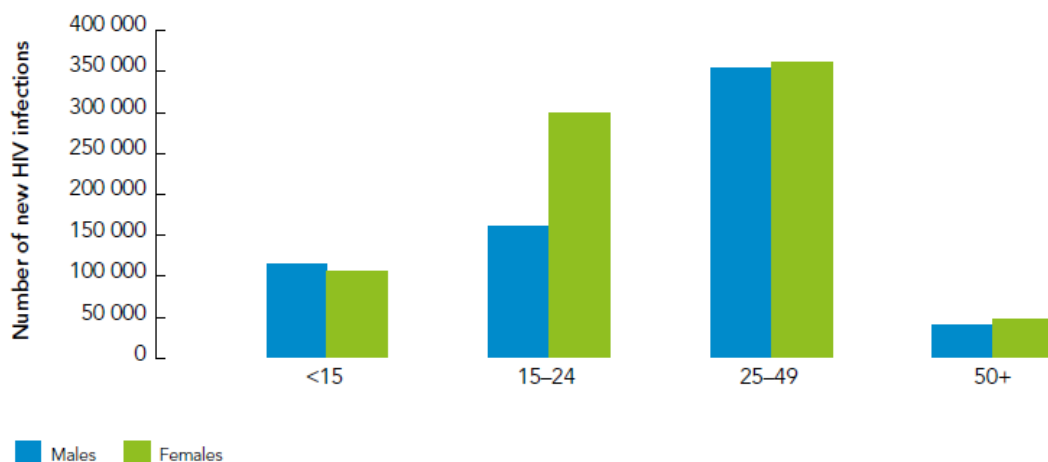
Según datos de ONUSIDA<sup>25</sup>, las nuevas infecciones por VIH están disminuyendo anualmente a nivel global. En 2013, se estima que hubo 2,1 (1,9 - 2,4) millones de nuevos infectados por el VIH, en comparación con los 3,4 (3,3 – 3,6) millones de casos registrados en 2001.

Desde 2005, año en el que se alcanzó la cota más alta de muertes relacionadas con el SIDA, hasta el año 2013, se ha producido una disminución en el número de personas fallecidas relacionadas con esta enfermedad. En este sentido, en el año 2013 se registraron 1,5 (1,4 -1,7) millones de muertes de personas infectadas por VIH, suponiendo una disminución de 35% desde el año 2005. En los últimos tres años, las muertes relacionadas con el SIDA han disminuido un 19%, lo que representa el mayor descenso en los últimos 10 años (Tabla 4).

**Tabla 4. Datos estadísticos mundiales de la pandemia VIH/SIDA (en millones de personas). Adaptados del informe ONUSIDA: The gap-report 2014.**

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Personas que viven con el VIH	29,8	30,7	31,4	31,8	32,1	32,4	32,7	33,1	33,4	33,8	34,2	34,6	35,0
Nuevas infecciones por VIH	3,4	3,3	3,1	3,0	2,9	2,8	2,7	2,6	2,5	2,5	2,4	2,2	2,1
Muertes relacionadas con SIDA	2,0	2,1	2,3	2,4	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,5

El África Subsahariana, ha sido la región más intensamente afectada por esta pandemia, siendo la mayoría de los casos provenientes de transmisión sexual heterosexual. En 2013, 24,7 (23,5 – 26,1) millones de personas vivían con el VIH, lo que representaba un 70% de los casos en todo el mundo. Las mujeres representaban la mayoría de los casos de infecciones por VIH en África, alcanzando el 58% del total de los casos (Figura 6).

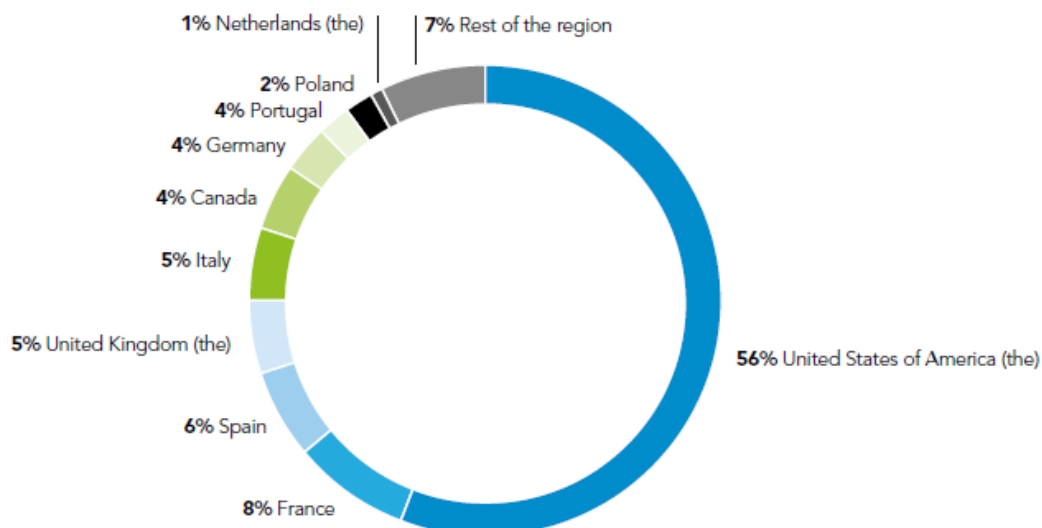


**Figura 6. Nuevas infecciones en África Subsahariana por edad y sexo en 2013.**  
**Estimación de ONUSIDA (Tomada del informe ONUSIDA: The gap report 2014)**

En los países más desarrollados viven menos del 5% de las personas infectadas, la mayoría de las cuales contrajeron la infección por prácticas homosexuales entre varones o por compartir material de inyección de drogas y, en menor medida, por transmisión heterosexual. En estos países los esfuerzos en materia de prevención y los avances en la terapia antirretroviral, han permitido detener la progresión de la epidemia. Estas medidas no han podido aplicarse de forma uniforme a nivel mundial, teniendo muy poco impacto en regiones con escasez de recursos económicos.

En países desarrollados de Europa y Norteamérica, en el año 2013, había 2,3 millones de personas infectadas por VIH, lo que representa un 4,5 % de los casos mundiales. La procedencia de estos casos se localizaba principalmente en el centro y oeste de Europa y en Norteamérica (**Figura 7**). Se estima que hubo alrededor de 27.000 (23.000 - 34.000) muertes por causas relacionadas con el SIDA en 2013, lo que supone un descenso del 2 % del número de muertes desde el año 2005.

En el año 2013, se estimó que hubo 88.000 (44.000 – 160.000) nuevas infecciones en países desarrollados de Europa y Norteamérica, de las que se atribuyen a España un 4% de las mismas.



**Figura 7. Distribución por países de la población infectada por VIH en el centro y oeste de Europa y Norteamérica en 2013. Estimación de ONUSIDA.**

En España, la infección por VIH se extendió con rapidez durante los años 80, fundamentalmente en el colectivo de los usuarios de drogas por vía parenteral, que representaban 2/3 de los casos. También se extendió, aunque menos abruptamente, entre varones homosexuales. El retraso en la puesta en marcha de los programas de reducción de daños asociados al consumo de drogas inyectadas, situó a España a la cabeza de la Europa occidental en cuanto a número de casos de SIDA.

Actualmente se estima que en España hay 150.000 (130.000 – 160.000) personas que padecen la infección por VIH, lo que representa una prevalencia global en la población adulta española del 0,4%<sup>26</sup>. De ellos más de una cuarta parte permanece sin diagnosticar. Aproximadamente la mitad de los pacientes infectados habrían contraído el VIH por compartir material de inyección, entre el 20 y el 25% por prácticas homosexuales no protegidas, y alrededor de un 30% por prácticas heterosexuales de riesgo.

## Introducción

En el año 2013 en España se notificaron 3.278 nuevos diagnósticos de infección por VIH. Los hombres suponían el 85 % de los nuevos casos y la mediana de edad al diagnóstico de VIH fue de 35 (29 – 43) años (Figura 8) (Tabla 5).

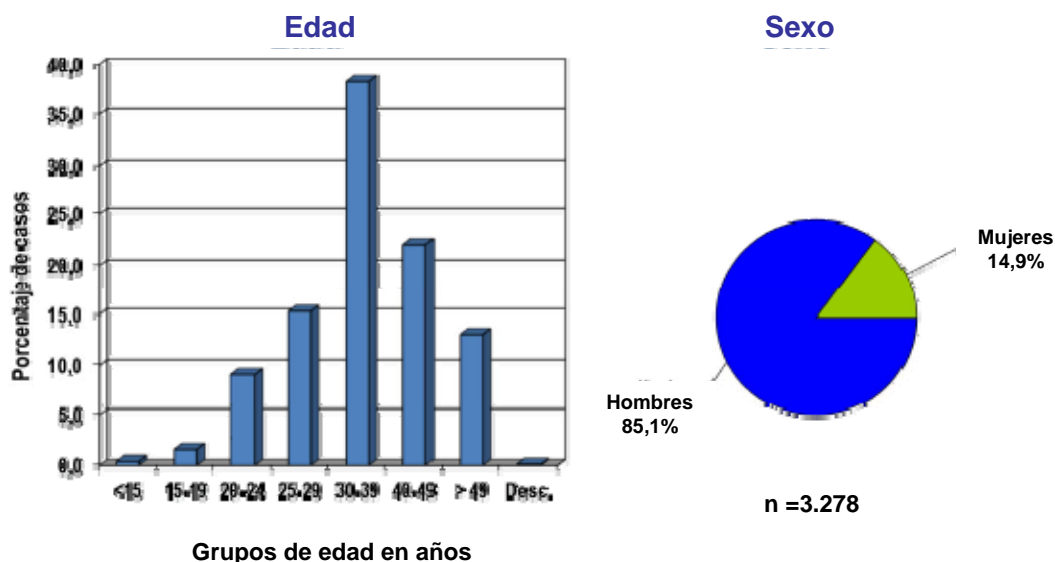


Figura 8. Nuevos diagnósticos de VIH en 2013, en España distribuidos por edad y sexo.

Tabla 5. Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por año de diagnóstico y sexo

Año diagnóstico	Hombre		Mujer		Desconocido		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
2008	2.615	79,03%	694	20,97%	1	0,00%	3.309	100,00%
2009	2.483	79,61%	636	20,39%	0	0,00%	3.119	100,00%
2010	2.752	81,98%	605	18,02%	0	0,00%	3.357	100,00%
2011	2.538	82,64%	533	17,36%	0	0,00%	3.071	100,00%
2012	2.487	85,20%	432	14,80%	0	0,00%	2.919	100,00%
2013	2.004	85,60%	337	14,40%	1	0,00%	2.341	100,00%
<b>Total</b>	<b>14.879</b>	<b>82,12%</b>	<b>3.237</b>	<b>17,87%</b>	<b>2</b>	<b>0,00%</b>	<b>18.118</b>	<b>100,00%</b>

La transmisión entre varones homosexuales fue la más frecuente y supuso un 51,2%, seguida de la transmisión heterosexual, que supone un 28,5%, y la de usuarios de drogas inyectadas, que sumó un 4,4%. Por tanto el 80 % de los

nuevos diagnósticos de VIH tiene su origen en la transmisión sexual. Además, mientras la vía de transmisión parenteral desciende con el tiempo, los contagios debidos a relaciones heterosexuales se mantienen estables en los últimos años.

La prevención de la transmisión vertical ha sido un éxito en España manifestándose desde 1996 con caídas drásticas en la incidencia de casos de SIDA. Los casos relacionados con este tipo de transmisión suponen un mínimo porcentaje del total de pacientes infectados.

En España, el porcentaje de personas diagnosticadas de VIH cuyo origen es diferente al español, aumentó de forma progresiva entre los años 2000 y 2005, estabilizándose en la última mitad de la primera década del siglo XXI. Sin embargo, a partir del año 2010 se produjo un descenso de nuevas infecciones en este colectivo. Analizando los datos por regiones de nacimiento, los sub-Saharanos descendieron claramente en este periodo, mientras que el porcentaje de latinoamericanos se incrementó hasta 2010, disminuyendo a partir de este año. En el año 2013, el 32,5% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH correspondían a personas originarias de otros países. La mayoría de los diagnósticos entre las personas de origen diferente al español era de procedencia latinoamericana (70%). Cabe destacar que, en el caso de las mujeres, más del 50% de los nuevos diagnósticos eran inmigrantes (Tabla 6).

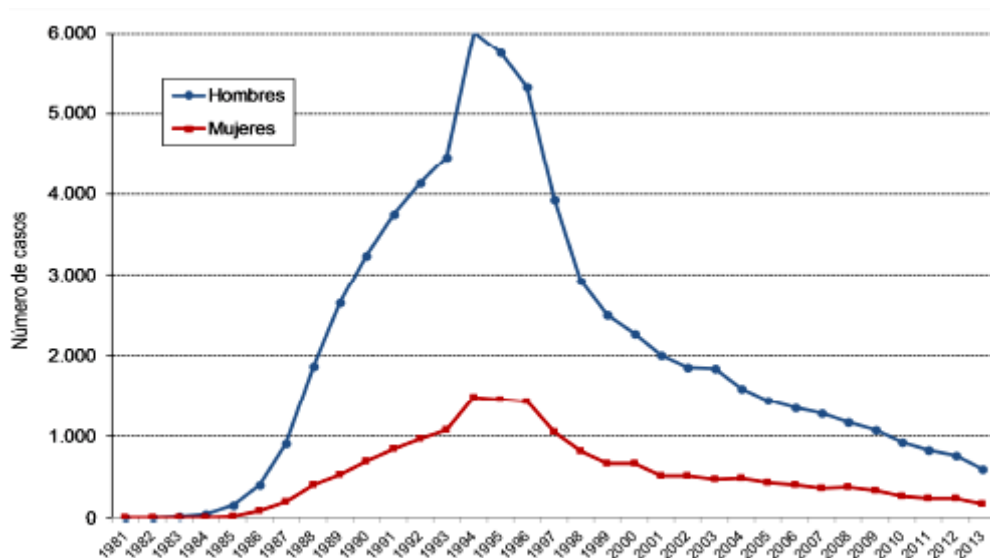
**Tabla 6. Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por año de diagnóstico y zona geográfica de origen.**

Año	España		Europa Occidental		Latinoamérica		África Subsahariana		Otros		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2008	1.905	57,55%	148	4,47%	686	20,73%	360	10,88%	211	6,09%	3.310	100%
2009	1.839	58,96%	104	3,33%	653	20,94%	314	10,07%	209	6,39%	3.119	100%
2010	1.931	57,68%	137	4,09%	757	22,61%	309	9,23%	214	6,11%	3.348	100%
2011	1.735	58,10%	128	4,29%	673	22,54%	242	8,10%	208	6,63%	2.986	100%
2012	1.775	61,55%	126	4,37%	585	20,28%	191	6,62%	207	6,83%	2.884	100%
2013	1.507	64,26%	106	4,52%	437	18,64%	145	6,18%	150	6,16%	2.345	100%
<b>Total</b>	<b>10.692</b>	<b>59,43%</b>	<b>749</b>	<b>4,16%</b>	<b>3.791</b>	<b>21,07%</b>	<b>1.561</b>	<b>8,68%</b>	<b>1.199</b>	<b>6,37%</b>	<b>17.992</b>	<b>100%</b>



En España se han diagnosticado, en el año 2013, 604 nuevos casos de SIDA. Desde el inicio de la epidemia se habían notificado un total de 84.043 casos de la enfermedad, hasta el año 2013. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados ha experimentado un progresivo declive, que ha supuesto un descenso del 88,7 % desde 1996. La generalización del tratamiento antirretroviral, en el año 1996, constituyó uno de los factores más importantes para este descenso hasta el año 2013 (**Figura 9**). La distribución de estos casos corresponde mayoritariamente al sexo masculino y a grupos de edad comprendidos entre 30 y 50 años (**Figura 10**).

En el periodo 2009-2013, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la tuberculosis de cualquier localización, son las enfermedades más frecuentes indicativas de SIDA, afectando al 24,6% de los casos. En segundo lugar se encuentra la candidiasis esofágica con un 12,7%.



**Figura 9. Casos de SIDA en España por sexo y año de diagnóstico.**

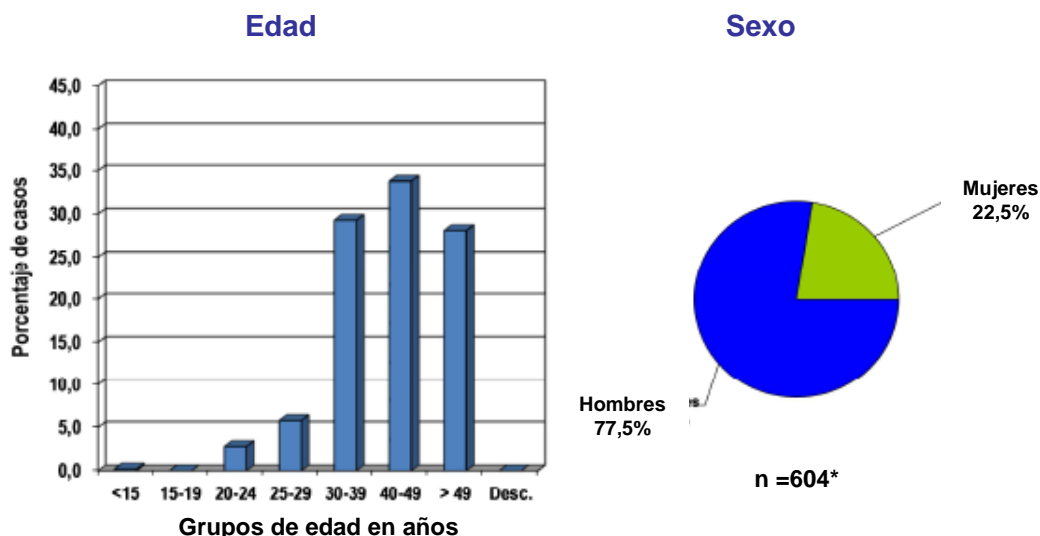


Figura 10. Casos de SIDA en España en 2013. Distribución por edad y sexo.

### 1.3.- TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El desarrollo de la terapia antirretroviral ha sido uno de los hitos en la historia de la medicina. Desde el descubrimiento del VIH en 1983, hasta la introducción del TARGA en los inicios del año 1996, la infección por el VIH-SIDA pasó de ser una enfermedad rápidamente mortal a una infección de carácter crónico, al menos en los países desarrollados. A partir de 1996 la mortalidad por SIDA disminuyó drásticamente y la incidencia de enfermedades oportunistas se ralentizó espectacularmente.<sup>27, 28</sup>

#### 1.3.1.- FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

En la actualidad, en España se disponen de 24 fármacos antirretrovirales que pueden ser utilizados en la clínica habitualmente combinados entre si. Todos ellos se encuadran en cuatro grupos atendiendo a su mecanismo de acción (Figura 11):

## Introducción

1. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (ITI)
2. Inhibidores de la Proteasa (IP)
3. Inhibidores de la entrada del virus a la célula
4. Inhibidores de la Integrasa (InInt)

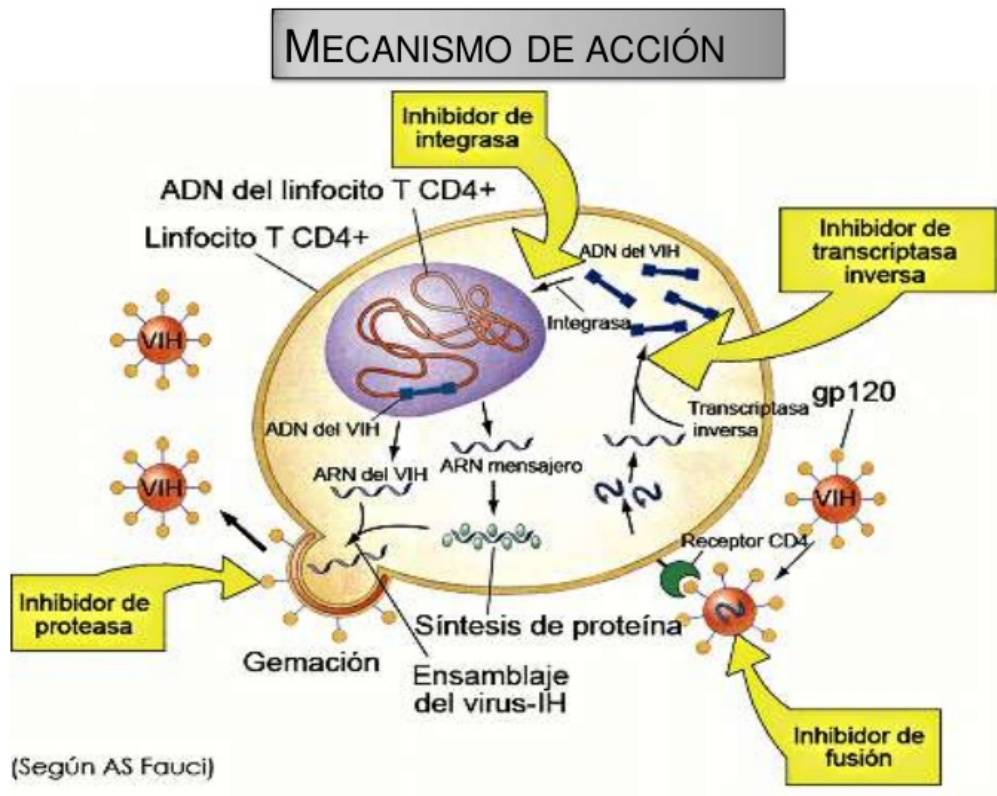


Figura 11. Dianas de fármacos antirretrovirales.

1. Entre los **Inhibidores de la Transcriptasa Inversa** podemos distinguir:
  - Análogos de nucleósidos (ITIAN): Zidovudina o Azidotimidina (AZT), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC) y Abacavir (ABC).
  - Análogos de nucleótidos (ITIAN<sup>h</sup>): Tenofovir (TDF)

---

<sup>h</sup> ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido

- No análogos (ITINN): Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV)

Todos ellos actúan inhibiendo la acción de la transcriptasa inversa viral. Los ITIAN compiten con las bases púricas (adenosina, guanosina) o pirimidínicas (citosina, timidina) por la incorporación a la hebra de ADN en formación. Una vez incorporados bloquean el proceso de elongación de la cadena de ADN. Para ejercer su mecanismo de acción necesitan activarse incorporando dos o tres moléculas de fosfato, según sean análogos de nucleótidos o de nucleósidos respectivamente. Estas reacciones de fosforilización están catalizadas por enzimas celulares que suelen ser diferentes para cada compuesto. Por ello, a pesar de tener una estructura química similar y un mismo mecanismo de acción, se comportan como fármacos diferentes. La combinación de dos de ellos puede ser sinérgica, salvo en el caso de la asociación d4T y AZT cuya asociación resulta antagónica al competir por la misma vía de activación.

Los ITINN actúan inhibiendo directamente, y de forma no competitiva, a la transcriptasa inversa, sin necesidad de activación. Los ITINN inhiben únicamente la transcriptasa inversa del VIH-1, no son activos frente al VIH-2.

**2. Los fármacos Inhibidores de la Proteasa (IP)** actualmente disponibles son: Saquinavir (SQV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Tipranavir (TPV), Atazanavir (ATV) y Darunavir (DRV).

Los IP actúan como inhibidores competitivos, que se unen directamente a la proteasa del VIH-1 y VIH-2, bloqueando así la escisión de las poliproteínas gag y pol, responsables de formación de la cápside y nucleocápside viral y de otras proteínas vitales del VIH. Dando lugar a viriones inmaduros no infecciosos.

Todos los IP son metabolizados por el citocromo CYP3A4. El ritonavir (RTV) es el IP con mayor afinidad por este citocromo. Su uso se limita, en clínica, a administrarlo en dosis bajas (100 mg/administración de IP) para reducir el metabolismo intestinal y hepático y aumentar así los niveles séricos de los IP.

## Introducción

---

Esta potenciación con RTV mejora también el perfil de resistencias, suelen ser necesarias múltiples mutaciones para causar resistencias a los IP potenciados con RTV (IP/r).

3. De entre los fármacos que actúan **inhibiendo la entrada** del virus a la célula podemos distinguir entre:

- inhibidores de la fusión: Enfuvirtide (T-20).
- antagonistas de receptores CCR5: Maraviroc (MVC).

La entrada del VIH al linfocito T CD4 + es un proceso cooperativo iniciado por la unión de proteínas de la envoltura viral a sus receptores celulares, que culmina con la fusión de las membranas celular y viral y la liberación de la cápside viral en el citosol del linfocito T CD4+.

Enfuvirtida es el único inhibidor de fusión aprobado hasta la fecha. Es un inhibidor de la reordenación estructural de la glicoproteína gp41 del VIH y actúa uniéndose extracelularmente a esta glicoproteína de manera competitiva y específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana celular del linfocito T CD4 +. La enfuvirtida es activa frente a todos los subtipos del VIH-1, pero no es activa frente a VIH-2. Debido a que este fármaco es un oligopéptido, debe ser administrado obligatoriamente por vía subcutánea. Esto y la necesidad de dos administraciones al día limitan bastante su uso terapéutico.

MVC se une selectivamente y de forma reversible al co-receptor de membrana CCR5, provocando un cambio de conformación de dicho receptor, impidiendo la entrada del VIH en células con tropismo CCR5.

MVC está indicado únicamente para el tratamiento de rescate de pacientes VIH positivos previamente tratados y con tropismo CCR5 detectable.

4. **Inhibidores de la Integrasa.** Raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) y dolutegravir (DTG) son inhibidores de la integrasa. La integrasa es un enzima clave en el mecanismo de replicación de los retrovirus. Es responsable de la

transferencia del ADN viral codificado en el cromosoma de la célula huésped y que es necesario para la replicación viral.

Estos fármacos actúan uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ADN retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. EVG se formula junto a cobicistat, inhibidor selectivo del citocromo P450 subfamilia CYP3A con el objeto de aumentar la biodisponibilidad de EVG.

### **1.3.2.-CRITERIOS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Los principales motivos para iniciar el TARGA son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TARGA y de los fármacos antirretrovirales que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo iniciar el tratamiento.

#### **1.3.2 a.- TRATAMIENTO DE INICIO**

Las recomendaciones actuales establecen que han de iniciar tratamiento antirretroviral todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección por el VIH (eventos clínicos B o C de la clasificación de los CDC de 1993, incluyendo la nefropatía por VIH), puesto que el tratamiento se relaciona con mejora de la supervivencia (Tabla 1). En pacientes asintomáticos, los resultados de diferentes ensayos clínicos indican que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TARGA con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 350 células/ $\mu$ L<sup>29,30</sup>. En cualquier caso, el incremento de la población tratada se ha relacionado con una disminución de las tasas de transmisión y por tanto, de la disminución de nuevas infecciones<sup>31,32</sup>.

Por último, existen determinadas circunstancias en las que el TARGA debe recomendarse con independencia de la situación inmunológica. Es el caso de las mujeres embarazadas (para disminuir el riesgo de transmisión materno-fetal), la coinfección por hepatitis B subsidiaria de tratamiento antiviral, o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH<sup>33</sup>.

Las pautas recomendadas por el Grupo Español de Estudio del SIDA (GESIDA)<sup>33</sup> para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual, consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un InInt, o un ITINN, o un IP/r. Con estas combinaciones se puede conseguir una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 semanas. Aunque, estas guías, sólo consideran pautas preferentes de inicio de tratamiento a las combinaciones:

- ABC/3TC+DTG
- TDF/FTC+DTG
- TDF/FTC+RAL

Estas recomendaciones se han hecho en base a los resultados de los ensayos clínicos en los que estas pautas han demostrado una eficacia superior frente a otras. Esta eficacia se ha manifestado por un menor fracaso virológico, un menor número de discontinuaciones de tratamientos por efectos adversos e interacciones farmacológicas.

### 1.3.2b.- TRATAMIENTO DE RESCATE

La elección de un régimen antirretroviral determinado, para el tratamiento de un paciente previamente tratado, debe individualizarse en cada caso. Esta individualización debe basarse en sus potenciales ventajas e inconvenientes, considerando los factores relacionados con la situación basal del paciente, adherencia, complejidad de la posología, efectos adversos a corto, medio y largo plazo, potenciales interacciones farmacológicas y futuras opciones terapéuticas

que se reservan en caso de fracaso terapéutico<sup>33</sup>. En cualquier caso y para las diferentes situaciones clínicas del paciente VIH, existen diferentes alternativas de tratamiento de combinación antirretroviral, siendo los criterios de selección de las mismas muy variables. Así mismo, es posible afirmar que cada esquema de combinación presenta un diferente perfil de reacciones adversas y que requiere diferente manejo clínico.

Las decisiones de tratamiento, en el caso de la terapia de rescate están muy condicionadas por factores como resistencias, adherencia o toxicidad. En el caso del paciente no tratado o en la situación de primer fracaso terapéutico, pudiera incluirse también el concepto de eficiencia. Todos los parámetros incluidos en este concepto deben considerarse tanto en la selección del esquema de tratamiento antirretroviral a emplear como en la decisión de iniciar el mismo.

En este sentido, múltiples estudios avalan el hecho de que la inversión en tratamiento antirretroviral es rentable, y probablemente también conduzca a un ahorro en los costes. Bwirrise y col (2008) en un análisis farmacoeconómico publicado, indicaron que la inversión en los servicios de tratamiento contra el VIH genera rendimientos económicos hasta tres veces superiores, como resultado de un aumento en el empleo y la productividad, y evitó o pospuso gastos futuros destinados a servicios médicos y la atención de huérfanos<sup>34</sup>.

### **1.4.- ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Una vez que se ha logrado el objetivo clínico de alcanzar carga viral indetectable, es probable que la mayoría de los pacientes continúen el tratamiento con el mismo régimen antirretroviral durante muchos años, sin necesidad de cambio. Sin embargo, para algunos pacientes pueden existir motivos “no virológicos” para modificar su régimen antirretroviral como, por



## Introducción

---

ejemplo, presentar intolerancia a alguno de los fármacos antirretrovirales recibidos o la necesidad de simplificar el régimen terapéutico. La perspectiva de la terapia a largo plazo y la disponibilidad de un gran número de fármacos con diferentes toxicidades y manejabilidad, favorece un curso terapéutico hecho a medida, con el objetivo de garantizar la supresión virológica, consistente en mejorar la calidad de vida de los pacientes y/o disminuir los costes del tratamiento. Esta estrategia se conoce como "terapia de optimización antirretroviral"<sup>35</sup>.

En este concepto podemos incluir tanto, un cambio del esquema de tratamiento antirretroviral por otro de similar eficacia y menos coste, o bien simplificar el régimen terapéutico por otro que incluya una disminución de la frecuencia de la administración y/o la pauta posológica.

Se entiende por simplificación del TARGA el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión viral por otro más sencillo que sigue manteniendo esta supresión.

Los objetivos de la simplificación serían mantener el control virológico e inmunológico, mejorar la adherencia y la calidad de vida, así como prevenir, mejorar o resolver algunos efectos secundarios del tratamiento antirretroviral<sup>36</sup>. Con la simplificación se persigue reducir el número de comprimidos o la frecuencia de las tomas, aprovechar la comodidad de las coformulaciones, eliminar las restricciones alimentarias, prevenir o evitar los efectos secundarios y reducir o eliminar las interacciones. La simplificación del tratamiento antirretroviral constituye una demanda frecuente por parte de los pacientes que han conseguido la supresión virológica con un régimen complejo, debido a sus ventajas.

La simplificación del TARGA puede hacerse bien reduciendo el número de fármacos a administrar o bien reduciendo el número de comprimidos y/o la frecuencia de administración.

### **1.4.1.- REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE FÁRMACOS:**

Los primeros estudios de simplificación del TARGA tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos dentro de lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento, consistente en una primera fase de inducción con tres o cuatro antirretrovirales seguida del mantenimiento con menos de tres fármacos.

Esta estrategia se cuestionó por el fracaso de algunos ensayos iniciales<sup>37, 38, 39, 40</sup>. Probablemente el fracaso fue debido a que no existían aún fármacos adecuados para utilizar en dicha estrategia (antirretrovirales de alta barrera genética). Posteriormente, y por el contrario, otros estudios no encontraron diferencias en la proporción de pacientes con CV < 50 copias/mL a las 48 semanas entre las ramas de simplificación y la de mantenimiento del TARGA inicial. Sin embargo, las reacciones adversas fueron menos frecuentes en la rama de simplificación mejorando el perfil lipídico y la adherencia<sup>41</sup>.

#### **SIMPLIFICACIÓN A MONOTERAPIA DE IP/r (IP MT)**

El interés por la simplificación del TARGA surge de la necesidad de prescindir de los ITIAN por su toxicidad a largo plazo. De esta forma la retirada de los fármacos acompañantes de IP/r ha sido evaluada como una opción de optimización del TAR. El IP/r pionero, y el que más experiencia acumula procedente tanto de estudios clínicos como estudios observacionales es LPV/r<sup>42, 43</sup>.

Los estudios OK (Only Kaletra<sup>i</sup>) aportaron los primeros datos de seguridad y eficacia de la monoterapia con LPV/r en un importante número de pacientes<sup>44, 45</sup>. Los datos del estudio de seguimiento de estos pacientes confirmaron la durabilidad y seguridad de estas estrategias<sup>46, 47</sup>. En los pacientes que fracasaron no se objetivaron mutaciones genotípicas de resistencia y se

---

<sup>i</sup> Kaletra ®: especialidad farmacéutica que contiene LPV/r

reindujo la supresión viral reintroduciendo los ITIAN previamente retirados.

En el estudio MONET, Arribas y col (2010) indican que la simplificación a monoterapia con DRV/r una vez al día demuestra no inferioridad frente a la opción de no simplificación en un análisis por intención de tratar<sup>48</sup>. Los resultados del estudio MONET en la semana 144 siguen mostrando no inferioridad entre los grupos de monoterapia y TARGA cuando se analizan por intención de tratar, pero no consigue demostrar no inferioridad cuando se considera el cambio de la terapia aleatorizada igual a fracaso terapéutico<sup>49</sup>.

En los ensayos clínicos de monoterapia con DRV/r o LPV/r con una correcta selección de pacientes: aquellos sin historial de resistencias previas a IP, carga viral indetectable, una excelente adherencia y un seguimiento virológico adecuado, no se ha demostrado un incremento en el riesgo de selección de resistencia a inhibidores de la proteasa<sup>50</sup>.

El panel de GESIDA considera que no existe evidencia suficiente para recomendar el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r en aquellos pacientes que cumplan los criterios para el uso de esta estrategia. Sin embargo el panel considera que tampoco existen evidencias para oponerse al uso de monoterapia con DRV/r o LPV/r si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Los factores que predicen el éxito de la monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda y cifra nadir de linfocitos T CD4+ mayor de 100 células/ $\mu$ L<sup>33</sup>.

Posteriormente al uso de la monoterapia con IP/r, se ha evaluado la combinación de un IP/r más un segundo fármaco. Esta estrategia surge de dos escenarios convergentes:

- La necesidad de retirar del tratamiento ITIAN tóxicos o ineficaces.
- La necesidad de ampliar el espectro de pacientes susceptibles de simplificación y disminuir el riesgo de repunte virológico.

Las combinaciones más estudiadas han sido las resultantes de asociar un IP/r con 3TC, RAL o MVC<sup>51,52,53</sup>. Uno de los ensayos clínicos, en el que se estudia la eficacia y seguridad de la biterapia, con mayor reclutamiento de pacientes, se ha realizado en España. Se trata del estudio OLE (Only Lopinavir and Epivir<sup>j</sup>), en el que los autores concluyen que la terapia dual de LPV/r y 3TC es no inferior en términos de seguridad y eficacia a la triple terapia IP/r con dos ITIAN. Superar la tendencia a presentar repuntes virológicos, permite preservar opciones terapéuticas futuras y reduce los costes de tratamiento<sup>54</sup>.

### 1.4.2.- REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE COMPRIMIDOS Y/O TOMAS

#### OPTIMIZACIÓN DE SUSTITUCIÓN DE IP POR ITINN (IP NN)

En esta estrategia se han evaluado la sustitución del IP/r por EFV, NVP, ABC o ETR<sup>55, 56, 57, 58</sup>. Al aplicarla perseguimos por un lado disminuir la toxicidad asociada al uso de IP (aparición de dislipidemia y trastornos gastrointestinales, náuseas y diarreas) y por otro disminuir los costes.

Al mismo tiempo se puede disminuir el número de comprimidos administrados. Desde diciembre de 2007, en España, disponemos de combinaciones de antirretrovirales a dosis fijas. En ellas se co-formulan tres principios activos, dos ITIAN más un ITINN, en un solo comprimido, lo que simplifica la pauta de administración, de fármacos antirretrovirales, a la toma de un solo comprimido al día.

#### SIMPLIFICACIÓN A REGÍMENES DE ADMINISTRACIÓN DE UNA VEZ AL DÍA (DRV QD<sup>k</sup>):

En este conjunto de estrategias podríamos incluir, tanto a regímenes de tratamiento que contemplen la administración de un único comprimido al día

---

<sup>j</sup> Epivir®: especialidad farmacéutica que contiene 3TC

<sup>k</sup> QD: administración una vez al día (del Latín: quaque die)

que contenga tres fármacos antirretrovirales, como el cambio a un régimen una vez al día en pacientes que estén bien controlados.

Cahn y col (2011) demostraron que la administración de DRV/r 800/100 mg una vez al día, a pacientes sin mutaciones primarias a IP, presentó una eficacia no inferior a la dosis de 600/100 mg dos veces al día. Mejoró el perfil de seguridad (menor tasa de efectos adversos y menores niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) y fue más económica que la posología dos veces al día<sup>59</sup>.

### 1.4.3.- OTRAS ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN

#### OPTIMIZACIÓN CONSISTENTE EN RETIRAR 3TC O FTC DEL TARGA (M184V)

Las guías de tratamiento de rescate en pacientes con mult fracasado recomendaban la inclusión de al menos dos fármacos a los que el virus fuera sensible. Para cumplir este requisito en muchas ocasiones ha sido necesario, en el tratamiento de pacientes con fracaso a varias líneas de antirretrovirales, recurrir al reciclaje de fármacos previamente usados y frente a los que no existía evidencia de resistencia. En los casos con menos fármacos activos, incluso se combinaban éstos con fármacos con alto nivel de resistencia, para facilitar la persistencia de mutaciones que disminuyen la capacidad replicativa del VIH, como la mutación 184V de la transcriptasa inversa asociada al tratamiento con 3TC o FTC, o las TAMs asociadas al tratamiento con inhibidores de transcriptasa análogos de Timidina<sup>60, 61</sup>.

En pacientes infectados por VIH con fallo virológico previo que alcanzan el control de la replicación viral (viremia VIH indetectable, < 50 cop/mL en plasma) con pautas en las que se incluyen inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) con alto nivel de resistencia (definido por la historia de TAMS y/o mutación M184V), no es eficiente mantener el tratamiento

con los ITIAN y se puede simplificar la pauta sin incremento del riesgo de fracaso terapéutico<sup>62</sup>.

Los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos se han asociado a alteraciones metabólicas (lipodistrofia, resistencia a insulina, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, alteraciones de la función renal, etc) en muchas ocasiones en relación con el tiempo de exposición. Con frecuencia los cambios en el tratamiento antirretroviral son indicados para evitar o minimizar el riesgo de estos efectos adversos.

## **1.5.- ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

### **1.5.1.- GENERALIDADES**

El objetivo del TARGA es la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Diariamente, el VIH produce alrededor de 1010 viriones en cada persona infectada. Si no garantizamos concentraciones terapéuticas de los fármacos, suficientes para inhibir esta replicación, la aparición de resistencias es altamente probable. Entre los numerosos factores que pueden contribuir a la no consecución de los objetivos terapéuticos deseados destaca, por su necesidad, la adherencia incorrecta al tratamiento.

La adherencia al tratamiento antirretroviral puede definirse como: “la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral, que permita mantener su cumplimiento riguroso con el objetivo de conseguir una adecuada supresión viral”<sup>63</sup> o como “la habilidad de la persona VIH/SIDA en la elección, comienzo, manejo y mantenimiento de la combinación farmacológica con el fin de controlar la replicación viral y mejorar su sistema inmune”<sup>64</sup>.

En la actualidad no existe un método ideal para evaluar la adherencia, debido principalmente:

1) La cantidad mínima de TARGA que el paciente necesita ingerir para conseguir la máxima eficacia del tratamiento no está claramente establecido<sup>65</sup>. Los estudios realizados con los primeros tratamientos antirretrovirales de gran actividad, mostraban que la máxima eficacia con el tratamiento antirretroviral necesitaba una adherencia prácticamente perfecta, superior al 95 %<sup>66</sup>. Estudios más recientes sugieren que con niveles menores de cumplimiento pueden conseguirse los objetivos terapéuticos en regímenes basados en IP/r o ITINN, especialmente en pacientes que consiguen viremias indetectables<sup>55,67, 68</sup>.

2) El TARGA suele estar formado por varios medicamentos, por lo que es necesario estimar la adherencia a cada uno de ellos.

Evaluar la adherencia al TARGA de forma precisa no es una tarea sencilla. A pesar de la necesidad de una medición rigurosa de la adherencia al TARGA, hasta el momento, no existe un método ideal para evaluarla<sup>69, 70</sup>, por lo que es recomendable emplear más de una estrategia<sup>71, 72, 73, 74, 75, 76</sup>. El método ideal debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, ser fiable y reproducible, rápido y económico.

### 1.5.2.- MÉTODOS DE MEDIDA DE ADHERENCIA

Los métodos existentes para evaluar la adherencia se pueden agrupar en dos grandes grupos: técnicas directas y técnicas indirectas<sup>77</sup>.

1. Las **técnicas directas** están representadas, casi exclusivamente, por la determinación directa del fármaco en plasma. Aunque se considera el método más objetivo, la gran variedad intra e interindividuales existente, dificulta la interpretación de los resultados. El establecimiento de un umbral estándar para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes resulta cuestionable, al no existir una correlación clara entre concentraciones plasmáticas y eficacia del tratamiento<sup>78</sup>. Por otro lado, al precisar para su determinación la presencia de expertos en la materia, hace que constituya un método poco práctico para poderlo aplicar de forma sistemática en la atención diaria de los pacientes, así

como un método más caro y que no informa de la adherencia a un determinado fármaco los días o semanas previas a la determinación.

**2. Las técnicas indirectas** valoran la adherencia al tratamiento a partir de circunstancias que se relacionan con la misma y con el grado de control de la enfermedad. Las más utilizadas son:

**2.1 Autoinforme.** El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de adherencia

Es la medida más empleada para medir la adherencia al TARGA porque es una estrategia fácil de emplear, de bajo coste y, además, se puede utilizar en una gran variedad de situaciones, tanto clínicas como de investigación<sup>79</sup>. Entre sus inconvenientes se encuentran que suele sobrestimar la adherencia<sup>80, 81</sup> y que evalúa la adherencia en un momento distinto de cuando se produjo, por lo que variables como la deseabilidad social, los olvidos y el estado de ánimo puede afectar a los resultados<sup>82, 83</sup>.

Existen muchos cuestionarios, posiblemente uno de los más empleados es el desarrollado por el AIDS Clinical Trials Group (ACTG)<sup>84</sup> en EEUU, donde se propone la medida de la adherencia en base a los medicamentos no tomados en un período de 4 días previos a la entrevista. En España uno de los más empleados es el cuestionario SMAQ<sup>85</sup>. Consta de 6 preguntas y se basó en la escala Morisky de medición de adherencia<sup>86</sup>.

**2.2 Dispositivo electrónico de monitorización.** Consiste en un frasco que contiene la medicación antirretroviral con una tapa que tiene incorporado un microprocesador que detecta el día y la hora en que éste se abre. Estos datos son procesados posteriormente. Es un método objetivo y fiable, que ha mostrado una alta correlación con la efectividad del tratamiento<sup>87</sup>.



Aunque aporta una información muy detallada, entre sus inconvenientes se encuentran: el elevado coste del sistema y que sólo es aplicable a pacientes motivados (requiere el transporte de envases grandes en todo momento). Por otro lado, a pesar de su precisión, es posible manipular los resultados dado que la apertura del envase no implica necesariamente la ingesta de la medicación, ni puede excluirse la toma a pesar de no quedar registrada en el dispositivo. Por estas limitaciones el uso de estos dispositivos, prácticamente, queda relegado al ámbito de la investigación clínica.

**2.3 Registro de dispensación de medicación.** Actualmente, los fármacos antirretrovirales son especialidades farmacéuticas de uso hospitalario, correspondiendo su dispensación a los servicios de Farmacia Hospitalaria. Los registros se realizan de forma rutinaria, independientemente de que se aborden estudios de adherencia.

Entre sus limitaciones, hay que tener en cuenta que disponer de la medicación no implica necesariamente tomarla o hacerlo de forma adecuada, si bien, el no acudir al servicio de farmacia, de forma regular, suele predecir significativamente un problema de adherencia. Aunque no acudir a recoger la medicación, también puede indicar otros motivos, como un ingreso hospitalario o la posibilidad excepcional de que el paciente obtenga los medicamentos antirretrovirales de otra forma diferente a la dispensación personalizada en el servicio de farmacia (ej. Compartir medicamentos con su pareja, otros familiares o entorno social)<sup>88</sup>.

**2.4 Recuento de medicación sobrante.** Consiste en calcular la adherencia según la fórmula:

$$\% \text{adherencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades dispensadas} - \text{n}^\circ \text{ unidades devueltas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas}} \times 100$$

Entre sus limitaciones destacan, por una parte, la voluntad del paciente de devolver la medicación sobrante y, por otra, recontar la medicación resulta complejo para los profesionales sanitarios, por requerir tiempo y personal.

Entre sus ventajas destacan que es un método poco costoso, objetivo y permite una medida cuantitativa.

**2.5 Carga viral.** Muchos estudios han encontrado una correlación elevada entre el descenso de la carga viral y la adherencia al tratamiento cuando ésta ha sido evaluada por otro método<sup>89, 90, 91, 92</sup>. Si bien, el no alcanzar la supresión de la replicación viral o una vez alcanzada, observar un rebrote de la misma, puede deberse no sólo a la falta de adherencia, sino también, a un fracaso terapéutico. Por otro lado, algunos pacientes pueden omitir dosis de determinados fármacos de la combinación y obtener resultados favorables a corto plazo<sup>93</sup>. Además, la situación clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien, una consecuencia de ésta. En este sentido, los estudios de adherencia deberían considerar, sistemáticamente, la relación entre sus resultados y los resultados virológicos de forma prospectiva<sup>63</sup>.

**2.6 Datos analíticos.** Algunos datos analíticos obtenidos de rutina pueden hacer sospechar un mal cumplimiento. Por ejemplo, la zidovudina produce elevación del volumen corpuscular medio<sup>94</sup>, la ddl aumenta los niveles de ácido úrico o los IP alteran el perfil lipídico de los pacientes tratados<sup>95</sup>. En pacientes tratados con alguno de estos fármacos, y que no sufran alteraciones de estos parámetros, se debe sospechar de una baja adherencia. Sin embargo en el momento actual, estos métodos no son manejables por presentar diversos inconvenientes, entre otros, que no permiten cuantificar el grado de cumplimiento, la existencia de variabilidad interindividual a estas alteraciones analíticas y la necesidad de controlar otros factores que también puedan alterar los parámetros bioquímicos mencionados, además de no proporcionar información de otros antirretrovirales de la combinación antirretroviral prescrita<sup>84</sup>.

### 1.6.- FARMACOECONOMÍA DEL VIH

#### 1.6.1.- GENERALIDADES

La farmacoeconomía es un conjunto de técnicas de análisis que permiten comparar las opciones abiertas para el decisor, en una situación en la que debe elegir entre varias intervenciones farmacoterapéuticas, mediante la identificación, medición y cuantificación de los efectos sobre los recursos que dichas opciones origina.

El término farmacoeconomía se utiliza con frecuencia como sinónimo de evaluación económica de medicamentos<sup>96</sup> y se extiende a las actividades relacionadas con la atención farmacéutica o servicios farmacéuticos.

La evaluación económica de medicamentos se engloba dentro de una disciplina más amplia: la evaluación económica de las tecnologías sanitarias, cuyo fin es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más relevante.

La evaluación económica de las tecnologías sanitarias es un proceso analítico que es utilizado en la toma de decisiones, racionalizando la asignación y el empleo de los recursos, mediante el establecimiento de criterios que pueden ser útiles a la hora de elegir entre diferentes alternativas.

El sector sanitario no es un mercado libre, entendido en el sentido tradicional, en el que el consumidor o decisor se enfrenta al precio del servicio utilizado. Existe un tercer agente (que no es el ofertante ni el demandante) encargado de pagar y por tanto, con responsabilidad para medir el valor de los recursos a emplear con objeto de tomar las mejores decisiones. En el campo de la farmacoterapia, además de considerar la eficacia y seguridad de los medicamentos, implica también considerar sus costes. En situaciones de fuertes restricciones presupuestarias y de mayor cultura económica, los análisis han de ir más allá de la simple comparación aislada de los costes y se deben considerar, estos

últimos, en función de los resultados conseguidos por las distintas opciones existentes. Esto es lo que se conoce como eficiencia. No se trata de gastar lo menos posible, sino de hacer el mejor uso de los recursos económicos disponibles.

Una intervención sanitaria que no sea eficaz, se utilice incorrectamente o pueda ser sustituida por otra con iguales resultados y menor coste tiene unas consecuencias económicas que se valoran en términos de renuncia. Por tanto podemos definir coste de oportunidad como el valor de la mejor alternativa a la que se renuncia al tomar una decisión. En un contexto de recursos limitados, como es el sanitario, el objetivo de eficiencia supone minimizar el coste de oportunidad.

No podemos olvidar, sin embargo, que la evaluación económica de medicamentos únicamente considera el criterio de eficiencia, el cual puede resultar insuficiente ya que otros criterios, como el de la equidad, también deben ser incorporados en el proceso de toma de decisiones.

### 1.6.2.- TIPOS DE ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los efectos sobre los recursos (costes) como los efectos sobre la salud (llamados en ocasiones beneficios o resultados). En función de la forma de medir los resultados de una intervención, los diferentes tipos de análisis farmacoeconómicos son los siguientes<sup>97</sup>:

**a) Análisis coste-eficacia o coste-efectividad:** En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden mediante parámetros objetivos, utilizando unidades clínicas habituales. Estos datos proceden de los resultados de los ensayos clínicos (análisis coste-eficacia) o de los resultados de la práctica clínica diaria (análisis coste-efectividad). Los costes, como en cualquier análisis farmacoeconómico, se miden en unidades monetarias. Su mayor inconveniente

es que sólo permite la comparación entre opciones similares y que tengan unos efectos medidos en las mismas unidades.

**b) Análisis de minimización de costes:** Evaluación económica que se realiza cuando se comparan dos o más opciones que tienen el mismo efecto sobre la salud, misma eficacia, efectividad, mismos riesgos, mismos efectos secundarios, etc. Por lo tanto se comparan sus costes y se elige la alternativa más económica. Se trata de una evaluación económica completa ya que se centra en la comparación de los costes sobre alternativas con los mismos efectos sobre los resultados.

**c) Análisis coste-utilidad:** En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden mediante parámetros subjetivos, en unidades de calidad de vida relacionada con la salud. La utilidad se define como el bienestar subjetivo o percepción individual de los niveles de satisfacción, relacionados con la salud obtenidos por los pacientes al adquirir, disfrutar o consumir determinados productos o prestaciones sanitarias. La combinación de las mediciones de la utilidad con la variable tiempo ha dado lugar a otros índices, siendo el más empleado el denominado Años de Vida Ajustados por Calidad. Este concepto es una medida bidimensional del bienestar que ajusta los años de vida según la utilidad asignada a los mismos, a causa de los estados imperfectos de salud, cuyo valor está comprendido entre 1 (salud perfecta) y 0 (muerte). El estudio de la calidad de vida relacionada con la salud ha ido en aumento durante esta última década y se han desarrollado numerosos instrumentos de medición. Los costes, igual que en el apartado anterior, se miden en unidades monetarias. La principal ventaja de este tipo de análisis es la posibilidad de comparar diferentes tipos de intervenciones o programas sanitarios, integrando cantidad y calidad de vida de los pacientes.

**d) Análisis coste-beneficio:** En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades monetarias (parámetros monetarios) y los costes, se miden también en unidades monetarias. Es el tipo de estudio menos utilizado debido a la dificultad de transformar unidades de salud en términos

monetarios. Existen algunos métodos de estimación, como son el método del capital humano, el método de las preferencias reveladas y el método de las preferencias expresadas (valoración contingente o disposición a pagar).

### **1.6.3.- REPERCUSIÓN ECONÓMICA DE LA INFECCIÓN VIH**

La infección por el VIH requiere una asignación importante de recursos para el Sistema Nacional de Salud por diversas razones:

- La elevada prevalencia: se estima que en España viven alrededor de 150.000 personas infectadas por VIH<sup>26</sup>.
- La transformación de una enfermedad rápidamente progresiva y mortal en una enfermedad crónica con tasas de supervivencia prolongadas<sup>28, 98</sup>.
- El aumento de los costes del TARGA debido a la comercialización de fármacos más eficaces y seguros, pero a la vez más caros<sup>99</sup>.
- El inicio del TARGA de forma precoz y su mantenimiento durante períodos de tiempos más largos al no ser posible aún la erradicación de la infección por el VIH.
- La aparición de nuevas comorbilidades secundarias al efecto tóxico del TARGA a largo plazo y al efecto deletéreo del propio VIH sobre el sistema inmunológico<sup>100</sup>.
- El número de pacientes con infección por VIH tratados en los hospitales españoles con antiretrovirales se ha incrementado de forma considerable en los últimos años<sup>101</sup>.

Por los motivos anteriormente expuestos, son necesarias actuaciones encaminadas al seguimiento de los recursos asignados al tratamiento antirretroviral y al cuidado de estos pacientes, sin que ello conlleve una merma en su salud.

La coyuntura económica actual impone la asignación de recursos estableciendo prioridades. De ahí que surja la necesidad imperiosa de analizar cuáles son las estrategias terapéuticas aplicables en el Sistema Nacional de

Salud más coste-efectivas. Concretamente, en el campo de la infección por el VIH, es necesario demostrar que las estrategias anteriormente citadas, a priori más económicas, son también más coste-efectivas, analizando el coste global del tratamiento de los pacientes con infección VIH en condiciones de práctica clínica habitual. Para confirmar esta hipótesis, es necesario la realización de estudios farmacoeconómicos que avalen, en términos de eficiencia, y en condiciones de práctica clínica habitual, el uso de estas estrategias como medidas optimizadoras, no solo del coste del TARGA sino del coste global del tratamiento de los pacientes infectados por VIH.

El gran hito del tratamiento frente al VIH fue la aparición del TARGA. Con él se consiguió reducir la replicación viral a niveles mínimos que permitían la recuperación del sistema inmunológico y aumentar la supervivencia de forma ostensible<sup>28</sup>. Por tanto, la situación actual de la infección del VIH ha cambiado radicalmente. Nuestro objetivo ya no es sólo controlar la infección sino hacerlo de la forma más eficiente posible.

En este sentido, un trabajo de interés en el que se evalúa la influencia del tratamiento antirretroviral sobre el curso de la infección por el VIH es el de Tramarin y col (2004)<sup>102</sup>. Estos autores realizaron un estudio prospectivo, observacional de tipo caso control y multicéntrico en 345 hospitales italianos y en dos diferentes cohortes de pacientes. Una cohorte en 1994 (pre-TARGA) y otra en 1998 (post-TARGA). En ambas analizaron mortalidad, dependencia, calidad de vida relacionada con la salud, uso de recursos sanitarios (Tabla 7) y costes directos (Tabla 8).

**Tabla 7. Uso de recursos sanitarios (estudio de Tramarin y col, 2004)**

<b>Uso de Recursos sanitarios</b>	<b>1994</b>	<b>1998</b>
Días totales de hospitalización por paciente/año	29,3	10,8
Nº de ingresos hospitalarios por paciente/año	1,7	0,8
Estancia hospitalaria (días)	28,1	12,6
Media de consultas ambulatorias por paciente/año	45,2	12,9

**Tabla 8. Costes asociados al consumo de recursos sanitarios (estudio de Tramarin y col, 2004)**

Costes sanitarios	1994		1998	
	Coste (€)	%	Coste (€)	%
<b>Costes ingresos</b>	6.973 €	45,31%	2.995 €	26,12%
<b>Costes ambulatorios</b>	5.113 €	33,22%	1.187 €	10,35%
<b>Costes atención domiciliaria</b>	1.342 €	8,72%	-	-
<b>Tratamiento antirretroviral</b>	1.962 €	12,75%	7.283 €	63,52%
<b>Costes totales</b>	15.390 €		11.465 €	

Los autores concluyeron que con TARGA se disminuían los costes asociados a los recursos sanitarios consumidos por estos pacientes y además mejoraban la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes tratados con TARGA.

Se podría afirmar que el tratamiento antirretroviral es eficiente, considerando todos los costes y los beneficios asociados al mismo.

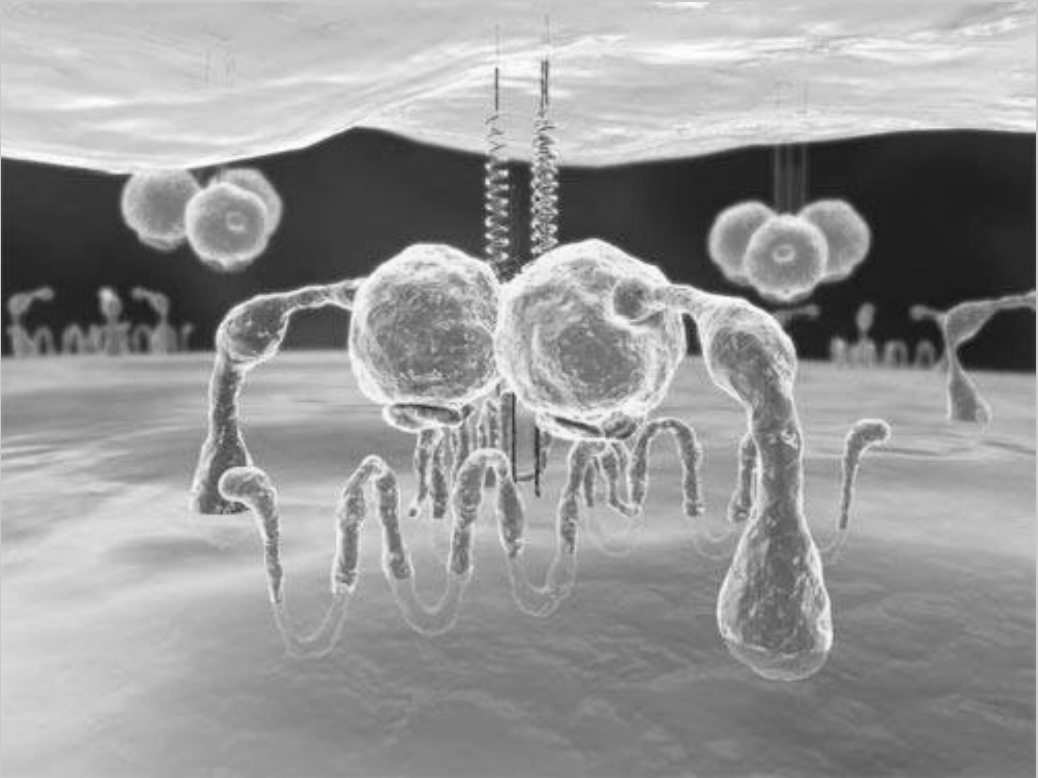
El objetivo actual del tratamiento antirretroviral es buscar pautas de TARGA que tengan una posología más sencilla, un menor número de fármacos, un mejor perfil de toxicidades y una relación coste-efectividad más ventajosa. Con este objetivo se han analizado varias estrategias. Algunas en forma de ensayos clínicos y otras simplemente en el seno de estudios de cohortes. Entre las diferentes estrategias de optimización del tratamiento antirretroviral podemos destaca:

- la simplificación a una monoterapia con IP/r<sup>103,104</sup>, utilizadas en la práctica clínica como opción en pacientes con toxicidades a los análogos de nucleósidos.
- el cambio de una pauta basada en IP/r a una pauta basada en no análogos de nucleósidos<sup>105,106</sup>, utilizada fundamentalmente en aquellos pacientes que por carecer de datos clínicos suficientes deben iniciar tratamiento con un inhibidor de proteasa.



- el cambio de pautas de administración dos veces al día, basadas en un IP/r, a pautas de IP/r una vez al día<sup>107, 108</sup>, utilizadas en la práctica clínica para establecer pautas más fáciles con mejor adhesión del paciente<sup>109, 110</sup>.
- la retirada en pacientes rescatados tras fracaso por resistencia a antirretrovirales con pautas que incluían fármacos con escasa o nula actividad antiviral en razón de la alteración de la capacidad replicativa del VIH inducida por éstos<sup>111</sup>.

Debemos tener en cuenta que el impacto económico de los pacientes infectados por VIH no se limita al coste del TAR. Además conlleva otros gastos importantes como ingresos hospitalarios frecuentes, consultas ambulatorias con más periodicidad que en otras patologías, costes secundarios al tratamiento de los efectos adversos a largo plazo del TAR, etc. Para conocer realmente la eficiencia de las diferentes pautas de TARGA, es necesario analizar estos parámetros.



## **2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## 2.- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, ha constituido una enfermedad incurable desde sus inicios en la década de 1980. El virus tras el contagio, puede penetrar en diferentes tipos de células, pero especialmente en los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, produciendo una destrucción masiva de estas células y ocasionando un estado de inmunosupresión severa. Los pacientes infectados que alcanzan esta situación, son susceptibles del desarrollo de infecciones o neoplasias oportunistas que desencadenan un estado clínico comprometido, conocido como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida que puede acabar produciendo la muerte del paciente<sup>2,11,15</sup>.

La estrategia de los tratamientos empleados ha consistido, en la combinación de fármacos que han impedido tanto la replicación intracelular del virus como su entrada y/o salida de la célula huésped. La terapia consistente en la administración de fármacos antirretrovirales de gran actividad conocida como TARGA ha contribuido a cronificar la enfermedad, produciendo una disminución en la incidencia de enfermedades oportunistas, así como un descenso drástico en el número de muertes asociadas al SIDA<sup>21,22</sup>. El aumento del número de pacientes tratados con estas estrategias, se ha relacionado con un descenso en las tasas de transmisión viral así como con la disminución de nuevas infecciones<sup>27, 28</sup>.

Desde el inicio del TARGA las recomendaciones de tratamiento farmacológico que se han seguido hasta la actualidad, han consistido en la combinación de al menos tres fármacos que impiden la actividad viral por diferentes mecanismos de acción. Estas estrategias han permitido alcanzar el objetivo clínico de obtener pacientes infectados con un nivel de carga viral indetectable (<50 copias/mL), ocasionando una recuperación inmunológica que ha permitido una mejoría clínica y una cronificación de la enfermedad en el tiempo. Sin embargo, la cantidad y variedad de fármacos tomados por los pacientes para el control de

## Justificación y Objetivos

---

esta infección, no ha estado exenta de inconvenientes: por una parte los efectos secundarios ocasionados por los fármacos administrados, y por otra las incomodidades sufridas por los pacientes al necesitar la ingesta constante, masiva y de forma frecuente de fármacos antirretrovirales.

Por otra parte, el elevado coste de la terapia farmacológica antirretroviral ha supuesto un esfuerzo económico importante para la Administración Sanitaria y para la sociedad en su conjunto. Tanto es así, que solamente los países desarrollados han conseguido iniciar y mantener este esfuerzo económico, hasta conseguir el objetivo de alcanzar los niveles actuales de control de la enfermedad. No obstante, los avances y la utilización de los nuevos fármacos antirretrovirales, así como de las nuevas formulaciones galénicas empleadas en los tratamientos actuales de los pacientes infectados, sigue suponiendo un esfuerzo económico importante para la sociedad. En este sentido, la reducción de costes mediante la optimización de los TARGA en pacientes infectados por VIH, sigue siendo un objetivo constante para la comunidad científica y para el conjunto de la sociedad.

Una vez alcanzado el objetivo de mantener una carga viral indetectable acompañada de una estabilidad clínica, la mayoría de los pacientes continúan el tratamiento con el mismo régimen farmacológico establecido. La proyección de la terapia TARGA a largo plazo, así como la disponibilidad de una gran variedad de fármacos con diferentes grados de toxicidad y manejabilidad posológica, favorece la posibilidad de garantizar la supresión virológica alcanzada, mediante una Terapia de Optimización Antirretroviral<sup>29</sup>.

Es lógico pensar que al disponer de múltiples combinaciones de fármacos antirretrovirales de gran eficacia clínica, la aplicación de estrategias de optimización de TARGA podría consolidar la respuesta virológica alcanzada, manteniendo e incluso mejorando el perfil de tolerabilidad para el paciente. Asimismo al simplificar la pauta posológica, disminuyendo la frecuencia de administración y/o el número de fármacos o la cantidad de comprimidos o unidades por toma, es previsible un incremento de la adherencia al tratamiento

por parte del paciente. Además, al simplificar el número de fármacos o su frecuencia de administración, podría obtenerse una relación coste/efectividad más favorable frente a la alternativa no optimizada.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es la evaluación, en pacientes adultos con infección VIH, clínicamente estables y con carga viral plasmática indetectable ( $<50$  copias/ $\mu\text{L}$ ), de la implementación de cuatro estrategias de optimización del TARGA:

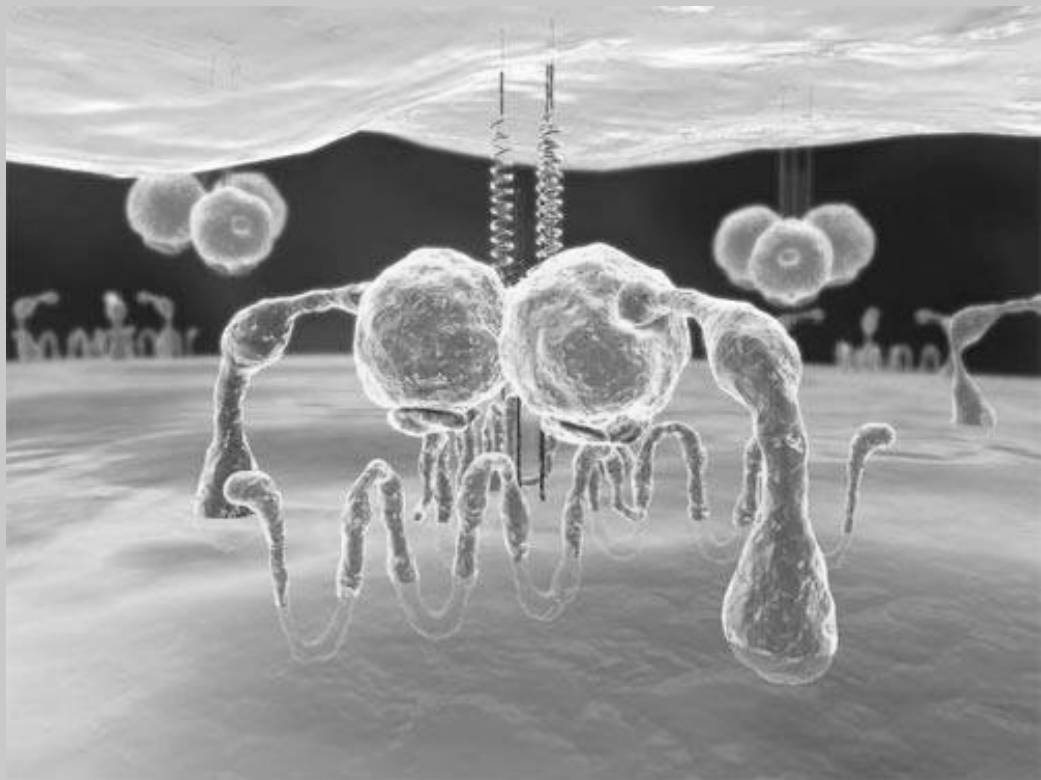
- 1.-Simplificación a monoterapia con inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IP/r): (IP MT).
- 2.-Optimización de sustitución de un inhibidor de proteasa (IP) por un fármaco inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido (ITINN): (IP NN).
- 3.-Simplificación posológica a regimenes de administración una vez al día: (DRV QD).
- 4.-Simplificación farmacológica en pacientes con la mutación M184V: (184V).

Para abordar el objetivo principal, nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

- 1.- Evaluar la seguridad de las estrategias de optimización, aplicadas en una cohorte de pacientes adultos infectados por VIH según las pautas de seguimiento de la actividad clínica habitual en el Hospital Universitario La Paz comparándola con el tratamiento antirretroviral previo.
- 2.- Evaluar la efectividad clínica de las estrategias de optimización anteriormente descritas, en nuestra cohorte compararla con el tratamiento antirretroviral previo.

3.- Evaluar la adherencia de los pacientes al tratamiento tras la aplicación de las estrategias de optimización descritas, comparándolas con la adherencia al régimen terapéutico previo a la optimización.

4.- Evaluar la relación coste/efectividad de las diferentes estrategias de optimización analizadas, teniendo en cuenta el diferencial de costes asociados al tratamiento de los pacientes infectados por el VIH.



### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**





### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Este trabajo constituye un estudio postautorización observacional, pragmático, retrospectivo y unicéntrico realizado en el Hospital Universitario La Paz.

Se enmarca dentro de lo establecido en la Orden SAS/3470/2009 sobre estudios post-autorización de tipo observacional<sup>112</sup>. Debido al diseño del estudio, en ningún caso se plantea con la finalidad de promocionar ningún fármaco, sino de evaluar la relación coste-efectividad de las distintas estrategias terapéuticas de optimización de los tratamientos antirretrovirales que se observan en la práctica clínica habitual.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y contó con la aprobación de la Fundación SEIMC-GESIDA, estudio GESIDA 6911. El proyecto recibió una ayuda como trabajo de investigación por parte del Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad en el año 2011.

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes y se veló porque se cumpliera con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

La recogida de información y el análisis de datos se realizaron a través de la consulta de la base de datos creada para esta cohorte y otras fuentes de información hospitalarias. Los datos necesarios para el cálculo de la adherencia se recogieron del módulo de Gestión de Pacientes Externos de la aplicación de Gestión clínico-económica de Farmacia Hospitalaria “Farmatools®”.

### 3.2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En el estudio se incluyeron pacientes adultos, infectados por el VIH, con tratamiento antirretroviral y en seguimiento por la Unidad de VIH y el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz.

#### 3.2.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes diagnosticados de infección por VIH y en tratamiento con fármacos antirretrovirales.
- Pacientes en seguimiento clínico regular en la cohorte VIH-La Paz y haber firmado el consentimiento informado para ser incluido en la misma.
- Disponer de los datos de seguimiento, cumplimentados de forma prospectiva por el clínico responsable del paciente.
- Haber modificado su TARGA de acuerdo a las premisas expresadas dentro de las consideradas en este estudio.
- Presentar carga viral indetectable en el momento de la simplificación farmacológica.
- Haber estado al menos un año de seguimiento con TARGA, antes y después del cambio de tratamiento cuyo impacto se desea analizar.

#### 3.2.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que se excluyeron fueron aquellos con alguno de los siguientes criterios:

- Retirada expresa del consentimiento informado firmado para ser incluido en la Cohorte VIH-La Paz o en el presente estudio.
- Pacientes en los que se había aplicado más de una estrategia de optimización.

### 3.3.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados del total de pacientes a los cuales se les había dispensado medicación antirretroviral desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz entre los años 2003 y 2011. Al tratarse de una cohorte abierta, los individuos fueron reclutados a lo largo del tiempo. De un total de, aproximadamente, 1600 pacientes/año, a los que se les dispensó medicación antirretroviral, a 285 se les aplicó una o varias de las estrategias de simplificación contempladas en este estudio.

Al no existir una randomización previa, a cada paciente se le consideró su propio control, con el objetivo de minimizar la variabilidad interindividual en la interpretación de los resultados.

A cada paciente se le siguió durante un periodo de dos años, un año previo a la fecha de simplificación y durante el año posterior a la simplificación. Se establecieron cinco periodos de recogida de variables durante los dos años de permanencia en el estudio, que se corresponden con las cinco visitas de los pacientes a la consulta de seguimiento clínico. Dos de ellas antes de la visita de intervención y dos posteriores a esta visita. Este diseño fue adoptado atendiendo a que en la práctica clínica habitual se realiza una visita de seguimiento al menos cada seis meses. Se estableció un margen de  $\pm 30$  días, antes y después de cada visita, para la recogida de información (Figura 12).

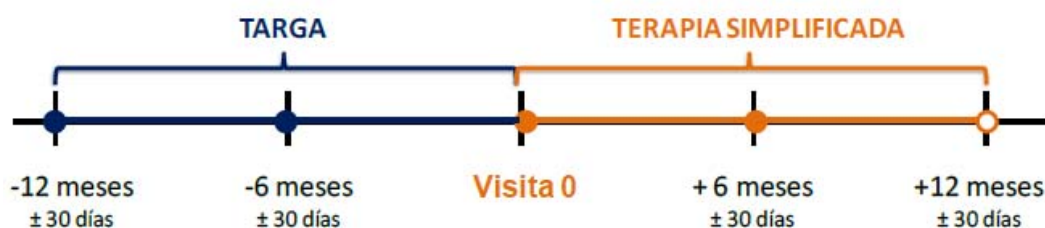


Figura 12. TARGA y terapia de simplificación

Se consideró visita cero para cada paciente, aquella en la que se le realizó el cambio de tratamiento desde un TARGA a una terapia simplificada.

Para la evaluación del coste-efectividad de TARGA, se consideró la efectividad y coste desde la **visita -12** (12 meses  $\pm$  1 mes) hasta la visita cero incluyendo todos los costes y eventos ocurridos hasta la fecha pero sin incluir el coste de la visita cero.

Para la evaluación del coste-efectividad de la terapia de simplificación se tuvo en cuenta la efectividad y el consumo de recursos desde la visita cero (inclusive) hasta la **visita +12**, visita que se programó a los doce meses  $\pm$  30 días, sin incluir el coste de esa visita.

### 3.4.- ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TARGA

En este estudio hemos considerado cuatro estrategias de simplificación:

- La estrategia de optimización **IP MT** consistió en la simplificación de un TARGA compuesto por 3 o 4 fármacos antirretrovirales, al menos uno de ellos era un IP, a una terapia en monoterapia con un IP/r. Los IP utilizados en la monoterapia fueron LPV o DRV.
- Con la estrategia **184V** la optimización consistió en la retirada de la terapia antirretroviral inicial de 3TC o FTC, a los pacientes que presentaban la mutación de resistencia M184V. Se mantenía, sin modificaciones, el resto de la terapia antirretroviral.
- La estrategia de optimización **DRV QD** consistió en simplificar la pauta de tratamiento de DRV/r 600 mg/12 h a una pauta de una única administración diaria de 800 mg. Se mantenía, sin modificaciones, el resto de la terapia antirretroviral.

- Con la estrategia **IP NN**, a los pacientes con un TARGA basado en IP/r (el más habitual fue 2 ITIAN+ 1 IP/r) se les modificó el tratamiento a un régimen basado en ITINN (habitualmente a un régimen compuesto por 2ITIAN + 1 ITINN). Esta estrategia de optimización permitía la simplificación de tratamiento de regímenes con pautas de administración de varios comprimidos una o dos veces al día, a la administración de un único comprimido diario. El medicamento más empleado en esta simplificación fue Atripla®, compuesto por TDF/FTC/EFV co-formulados en un solo comprimido (Tabla 9).

**Tabla 9. Estrategias de simplificación evaluadas**

<b>Estrategias de simplificación</b>	<b>Codificación</b>
Estrategia de simplificación del TARGA a un IP/r en monoterapia	IP MT
Estrategia de simplificación del TARGA en pacientes experimentados con tratamientos de rescate que incluyen lamivudina o emtricitabina, que presentan la mutación de resistencia M184V	184V
Estrategia de simplificación de pautas basadas en 1 IP/r + 2 AN (con 200 mg de ritonavir/dos veces al día) a pautas similares con el mismo u otro IP/r (con 100 mg de ritonavir/una vez al día)	DRV QD
Estrategia de simplificación de una pauta basada en 1 IP/r + 2 AN a una pauta basada en 1 NN + 2 AN	IP NN

### 3.5.- EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TARGA

Para evaluar las estrategias de optimización de la terapia antirretroviral se recogieron diferentes parámetros tanto de carácter general y clínico como los relacionados con la terapia antirretroviral. Todas las variables se recogieron con el objetivo de conocer las características personales y clínicas de la población del estudio.

### 3.5.1.- PARÁMETROS GENERALES

Las variables de tipo general recogidas en el estudio fueron fundamentalmente variables sociodemográficas y clínicas, necesarias para la caracterización de nuestra población de estudio y sirvieron para evaluar su influencia en el éxito o fracaso de la optimización del tratamiento antirretroviral.

- Variables sociodemográficas de los pacientes:

- Edad del paciente.
- Sexo.
- Raza.
- Situación laboral del paciente: Pensionista o activo.

- Variables clínicas:

- Fecha de diagnóstico de la infección por VIH.
- Vía de transmisión del VIH: Usuarios de drogas vía parenteral (UDVP), relaciones homosexuales, relaciones heterosexuales, otras vías de contagio.
- Criterios SIDA (clasificación CDC 1993).
- Nadir de CD4.
- Co-infección por virus hepatitis C (VHC). Confirmada por serología y PCR positivas.

### 3.5.2.- PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Para la caracterización de nuestra población y para poder evaluar la efectividad de las estrategias de optimización empleadas, recogimos variables asociadas al tratamiento. Estas se obtuvieron del módulo de Gestión de Pacientes Externos de la aplicación de Gestión clínico-económica de Farmacia Hospitalaria “Farmatools®”.

Para la evaluación de la seguridad de las estrategias de optimización recogimos variables analíticas relacionadas con los tratamientos antirretrovirales administrados. Estas se obtuvieron de los Servicios de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, consultando la aplicación de gestión de parámetros clínicos de estos laboratorios.

- Variables asociadas al tratamiento:

- Tiempo de tratamiento con TARGA previo a la simplificación.
- Número de líneas de TARGAs previos.
- Fecha de optimización.
- Estrategia de optimización.
- Modificaciones en el tratamiento/posología (duración y detalles del tratamiento) en el año previo y posterior a la simplificación.
- Fechas de dispensación de medicamentos antirretrovirales y cantidad entregada.

- Variables analíticas:

- Recuento de linfocitos T CD4+.
- Niveles de hemoglobina.
- Recuento plaquetario.
- Tiempo medio de protrombina medido a través del *International Normalized Ratio* (INR).
- Niveles de gamma glutamil transpeptidasa (GGT).
- Niveles de la transaminasa glutámico oxalacética (GOT).
- Niveles de la transaminasa glutámico pirúvica (GTP).
- Niveles de bilirrubina.
- Aclaramiento creatinina (CrCl).
- Niveles colesterol total.
- Niveles de *low density lipoproteins* (LDL).
- Niveles de *high density lipoproteins* (HDL).
- Niveles de triglicéridos.



### 3.5.3.- EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN

La efectividad de las estrategias de optimización se midió cuantificando el porcentaje de pacientes que fracasaron a las mismas. Consideramos fracaso terapéutico tanto los fracasos virológicos como cualquier modificación del tratamiento antirretroviral que revirtiese la optimización efectuada.

• Variables de efectividad:

- Fracaso terapéutico: Expresado como porcentaje de pacientes que tras la simplificación presentan rebote virológico (CV > 50 copias por ml) o modifican su tratamiento o pauta posológica de manera que se revierta la simplificación.
- Otra variable de efectividad considerada fue el tiempo hasta el fracaso terapéutico.

### 3.5.4.- EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA

Para valorar la adherencia utilizamos el método indirecto de “registros de dispensaciones”. El cálculo se hizo utilizando las fechas de dispensación de la aplicación informática de gestión de pacientes externos del Servicio de Farmacia “Farmatools”, del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron las unidades dispensadas desde la primera fecha de dispensación del periodo del estudio hasta las de la penúltima dispensación (inclusive). Se calculó el grado de adherencia al tratamiento utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{nº unidades galénicas totales dispensadas}^a}{\text{nº unidades galénicas totales previstas}^b} \times 100$$

<sup>a</sup>Se utilizan las fechas de dispensación, incluyendo unidades dispensadas desde la primera fecha de estudio hasta las de la penúltima dispensación (ambas inclusive).

<sup>b</sup>Unidades necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última.

Consideramos como valor de la adherencia al tratamiento la media de los valores de adherencia de todos los fármacos antirretrovirales que estaba tomando cada paciente. Calculamos el valor de la adherencia para cada uno de los dos periodos del estudio: pre-intervención y post-intervención.

### **3.6.- ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO**

El estudio farmacoeconómico lo realizamos desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Analizamos únicamente costes directos derivados del tratamiento farmacológico y de las consecuencias clínicas derivadas de la implementación de la estrategia de optimización: número de pruebas adicionales, número de consultas u hospitalizaciones ocasionadas, etc.

#### **3.6.1.-EVALUACIÓN DE LOS RECURSOS SANITARIOS UTILIZADOS**

Para poder cuantificar los costes de las opciones comparadas (TARGA y terapia optimizada) se han considerado únicamente costes directos derivados del tratamiento y de las consecuencias clínicas del mismo.

- Variables de análisis de costes de los recursos utilizados:
  - Costes de adquisición de los fármacos antirretrovirales. Se utilizó el PVL (precio de venta del laboratorio) en euros de cada medicamento antirretroviral a fecha 31 de diciembre del 2013.
  - Número de ingresos hospitalarios debido a infecciones.
  - Número de ingresos hospitalarios debido a neoplasias.
  - Número de analíticas diferidas.
  - Número de analíticas urgentes.
  - Número de analíticas de carga viral.
  - Número de determinaciones de linfócitos T CD4+.
  - Número de serologías.

- Número de cultivos microbiológicos.
- Número de PCR.
- Número de test de resistencias.
- Número de radiografías simples.
- Número de ecografías.
- Número de TACs.
- Número de RMNs.
- Número de Consultas Externas.
- Días de hospitalización en unidades Médicas.
- Días de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- Días de hospitalización en Urgencias.
- Días de hospitalización en unidades Quirúrgicas.

En el caso del *coste de hospitalización* de los pacientes se procedió, distribuyendo el coste del Servicio Clínico en el que se adscribía el paciente según el producto final obtenido de acuerdo al proceso clínico que motivó el ingreso codificado en CIE-9MC<sup>l</sup> y su agrupación en GDR<sup>m</sup> de modo que según el peso producido por ese GDR se produjo el coste. El resto de costes se obtuvieron teniendo en cuenta los costes del material y recursos reportados por los servicios implicados.

### 3.6.2.- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Para el análisis coste-efectividad se ha utilizado un indicador numérico conocido como ratio coste-efectividad incremental (RCEI) y cuya fórmula se representa a continuación:

---

<sup>l</sup> Sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión

<sup>m</sup> GDR: Grupos de Diagnóstico Relacionados

$$RCEI = \frac{C_{TARGA} - C_{TS}}{E_{TARGA} - E_{TS}}$$

*C<sub>TARGA</sub>: Coste asociado al tratamiento antirretroviral de gran actividad, C<sub>TS</sub>: Coste asociados al tratamiento simplificado, E<sub>TARGA</sub>: Eficacia asociado al tratamiento antirretroviral de gran actividad, E<sub>TS</sub>: Eficacia asociados al tratamiento simplificado*

Por tanto, los resultados se expresan como coste extra por unidad de beneficio adicional conseguido con TARGA respecto a la terapia de simplificación. Para este análisis se ha utilizado como variable de efectividad el número de pacientes que se necesita tratar para evitar el fracaso terapéutico (NNT):

$$NNT = \frac{1}{RRA} = \frac{1}{E_{TARGA} - E_{TS}}$$

*RRA: Reducción de Riesgo Absoluto, E<sub>TARGA</sub>: Eficacia asociado al tratamiento antirretroviral de gran actividad, E<sub>TS</sub>: Eficacia asociados al tratamiento simplificado*

La nueva fórmula para el RCEI será por tanto:

$$RCEI = NNT \times [C_{TARGA} - C_{TS}]$$

*C<sub>TARGA</sub>: Coste asociado al tratamiento antirretroviral de gran actividad, C<sub>TS</sub>: Coste asociados al tratamiento simplificado*

Por lo tanto, el resultado de esta fórmula se deberá interpretar como el coste adicional que supondría el tratamiento con TARGA para evitar un fracaso terapéutico con el uso de terapia simplificada.

En ocasiones los valores de los parámetros o de las variables necesarias para el cálculo de los efectos no son conocidos con certeza, para abordar esta limitación se realizó un análisis de sensibilidad. El análisis de sensibilidad consiste en el cálculo de los resultados bajo diversas hipótesis en cuanto al valor de las variables o de parámetros inciertos.

Se realizó un análisis de sensibilidad con el objetivo de diferenciar el impacto de una serie de modificaciones de los resultados basales, teniendo en cuenta su influencia sobre los resultados obtenidos. En nuestro estudio hemos considerado farmacológicos, ya que es la variable que más influencia puede tener en el resultado del estudio y la que está más sujeta a fluctuaciones de su valor y hemos realizado un análisis de minimización de costes.

### **3.7.- OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES**

Los datos del estudio se recogieron de diferentes aplicaciones y bases de datos, en función de su perfil clínico o económico.

Los datos sociodemográficos, variables clínicas y datos del tratamiento durante el período del estudio se recogieron a partir de la base de datos de la cohorte VIH-La Paz, del aplicativo de gestión de Farmacia Hospitalaria y de las bases de datos utilizadas para la gestión clínica de los pacientes.

Los datos sobre costes de todos los procesos, tratamientos y eventos subrogados a los que se sometió al paciente durante el periodo analizado, al tratarse de un estudio unicéntrico, se obtuvieron del Servicio de Control de Gestión del y de los Servicios de Análisis, Bioquímica, Microbiología y Radiodiagnóstico del Hospital Universitario La Paz.

Todos los costes de los medicamentos se obtuvieron de los datos del Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos y de la base de datos Nomenclator del Ministerio de Sanidad y Política Social.

La recogida de variables se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos diseñado al efecto con carácter previo al inicio del estudio. Los valores se incluyeron en una base de datos del estudio elaborada en Excel® 2003, para su posterior procesamiento.

El análisis de datos se encargó a la empresa Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB). Se firmó un acuerdo de confidencialidad con PORIB para mantener en estricto secreto cualquier información procedente de su colaboración en el estudio.

### 3.8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El proceso de control de calidad de las variables (valores inconsistentes, fuera de rango, etc.) se realizó con el programa Excel versión 97 (Microsoft Corporation).

El análisis estadístico incluyó:

- Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas, asociadas al tratamiento, analíticas, de efectividad y de consumo de recursos asociados a cada estrategia de TARGA. Para las variables cuantitativas se calculó la media, la desviación estándar, los intervalos de confianza al 95% (IC 95%), la varianza, el error típico, la media recortada al 5%, la mediana, el mínimo y el máximo. En el caso de las variables cualitativas se calculó distribuciones de frecuencias.

- Análisis de Kaplan Meier para la determinación del tiempo hasta fracaso terapéutico de la simplificación

Para describir la probabilidad de que un paciente tenga fracaso terapéutico a lo largo del tiempo, se efectuó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, y se compararon las distribuciones de supervivencia con el método de Log Rank (Mantel-Cox).

## Material y Métodos

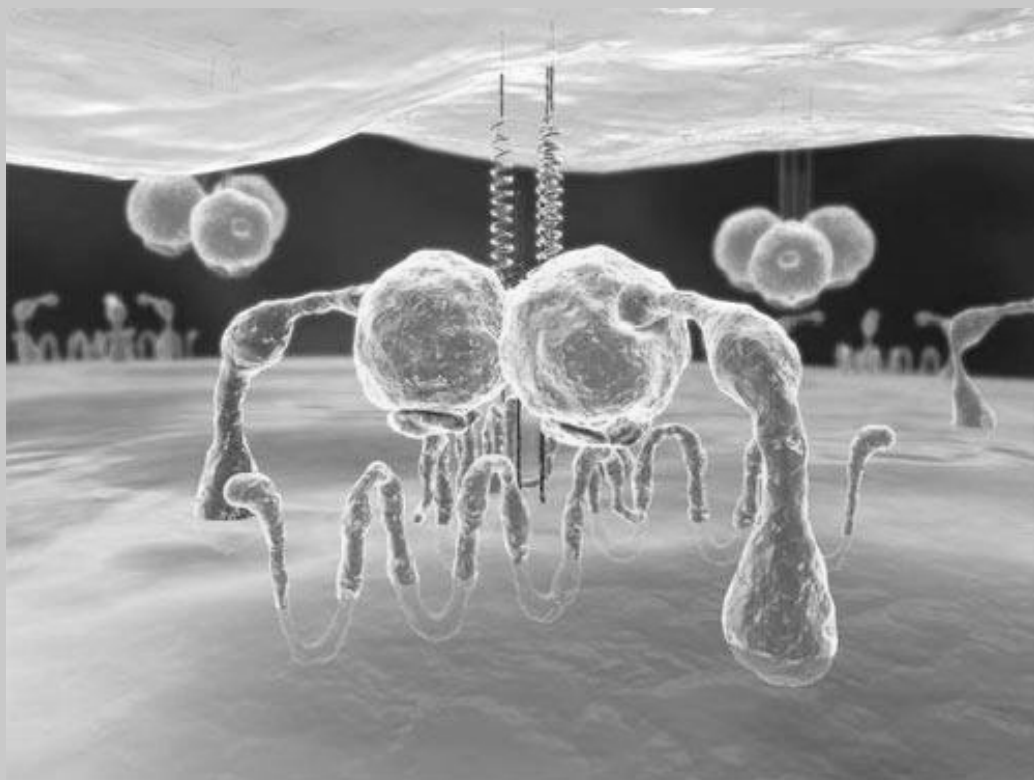
---

- Regresión de Cox para la identificación de posibles factores de riesgo a lo largo de un año utilizando como variable dependiente la variable de eficacia “fracaso terapéutico”.

Inicialmente se llevó a cabo una regresión de COX incluyendo todas las características basales de los pacientes, para así poder identificar cuales eran las posibles variables de confusión o factores de riesgo que influían en la eficacia terapéutica. Una vez definidas dichas variables, se realizó una segunda regresión de COX incluyendo sólo los posibles factores de riesgo sobre la variable dependiente de eficacia, para así poder analizar la relación entre las variables de confusión y el éxito o fracaso de la simplificación del TARGA.

Se realizó la prueba de t de Student para muestras pareadas para estudiar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las variaciones de estos parámetros en los periodos pre-simplificación y post-simplificación.

Los análisis estadísticos se realizaron con el entorno de programación R versión 3.0.2. Para todos los análisis de variables se tomó un valor alpha ( $\alpha$ ) igual a 0,05, se consideró una diferencia significativa, cuando el valor de la  $p$  fue igual o menor que 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).



## **4.- RESULTADOS**





## 4.- RESULTADOS

### 4.1.- PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En el periodo de estudio, años 2003-2011, se les dispensó medicación antirretroviral a un promedio de 1600 pacientes/año, adultos infectados por el VIH desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron a 285 pacientes (17,81%) en alguna de las estrategias de optimización consideradas.

Los episodios de optimización se pueden clasificar de la siguiente manera según la estrategia empleada (Tabla 10).

**Tabla 10. Distribución de episodios según la estrategia de optimización**

<b>Tipo de optimización</b>	<b>Episodios de optimización</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>184V</b>	56	<b>16,92</b>
<b>DRV QD</b>	61	<b>18,43</b>
<b>IP MT</b>	179	<b>54,08</b>
<b>IP NN</b>	35	<b>10,57</b>
<b>Total episodios</b>	331	<b>100,00</b>

En total se efectuaron 331 episodios de optimización a los 285 pacientes seleccionados. La estrategia mayoritaria fue IP MT, en la que se incluyeron 179 episodios de optimización (54,08%). La menos empleada fue la estrategia IP NN con sólo 35 episodios en los que se optimizó el tratamiento (10,57%).

En el conjunto de los episodios de optimización 40 pacientes se incluyeron en múltiples estrategias, lo que suponía que podían ser incluidos en más de una cohorte de pacientes. El número de pacientes con múltiples estrategias de simplificación y su distribución en los distintos grupos se muestran a continuación. (Tabla 11).

## Resultados

Tabla 11. Grupos de pacientes con múltiples simplificaciones.

Tipo de simplificación	Nº pacientes	Porcentaje (%)
DRV QD y 184V	8	20,00
IP MT y 184V	17	42,50
IP MT y DRV QD	9	22,50
IP MT y DRV QD y 184V	6	15,00
Total de pacientes	40	100,00

A 40 pacientes se les aplicó dos o tres estrategias de simplificación de manera simultánea. El tipo de simplificación múltiple más frecuente fue aplicar la estrategia IP MT y la 184V simultáneamente, esta se dio en 17 pacientes. No hubo ningún caso en que se hubiese asociado la simplificación IP NN con cualquier otra estrategia. Estos 40 pacientes fueron excluidos de los análisis del estudio para evitar factores de confusión, ya que habría que contabilizarlos dos veces o tres veces y para muchos de los análisis realizados.

Finalmente hemos incluido para el análisis de este estudio a 245 pacientes. La distribución de estos pacientes según la estrategia de optimización empleada se muestra en la siguiente tabla (Tabla 12).

Tabla 12. Grupos de pacientes incluidos en el análisis (única estrategia de optimización)

Tipo de simplificación	Nº pacientes	Porcentaje (%)
184V	25	10,20
DRV QD	38	15,50
IP MT	147	60,00
IP NN	35	14,30
Total pacientes	245	100,00

La estrategia más empleada (60%) fue la IP MT, la que menos pacientes incluyó fue la 184V (10,20%). Las otras dos estrategias, DRV QD y IP NN, incluyeron finalmente el 15,5% y el 14,3% respectivamente.

Ningún paciente retiró su consentimiento a participar en el estudio.

## **4.2.- PARÁMETROS GENERALES**

### **4.2.1.- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

#### **4.2.1.a.- EDAD**

La población en estudio incluyó pacientes con edades comprendidas entre los 19 y los 79 años. La edad media en el total de los pacientes reclutados y en los distintos grupos según la estrategia de simplificación que realizaron se muestra en la Tabla 13.

**Tabla 13. Edad media en años**

<b>Edad (años)</b>					
<b>Tipo de simplificación</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>LC inferior</b>	<b>LC superior</b>	<b>p-valor</b>
<b>184V</b>	46,46	1,46	43,46	49,47	<b>&gt; 0,05</b>
<b>DRV QD</b>	45,38	1,80	41,74	49,02	
<b>IP MT</b>	45,10	0,66	43,80	46,40	
<b>IP NN</b>	42,63	1,33	39,92	45,33	
<b>Total pacientes</b>	44,93	0,54	43,86	46,00	

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

La edad media estuvo alrededor de los 45 años, y fue similar para todas las subpoblaciones de pacientes evaluadas, no mostrando diferencias estadísticamente significativas.

## Resultados

La distribución de edad entre el total de pacientes en estudio y en las subpoblaciones según la estrategia de simplificación que siguieron, se muestra gráficamente en las Figuras 13 y 14, respectivamente.

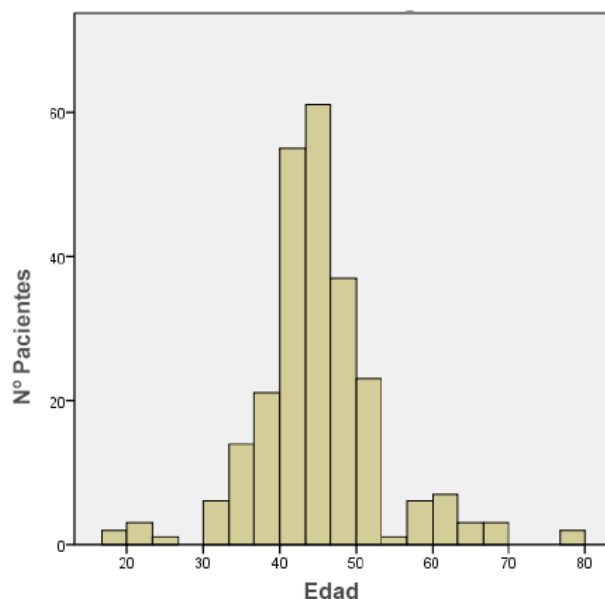


Figura 13. Distribución de la edad en años de los pacientes totales.

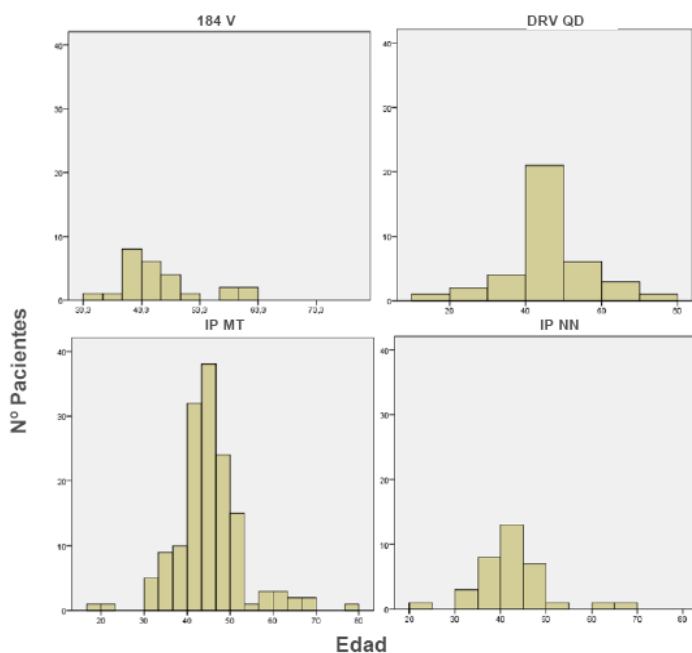


Figura 14. Distribución de la edad en años según la estrategia de simplificación.

#### 4.2.1b.- SEXO

La cohorte estudiada tuvo una representación mayor de hombres 183, respecto a 62 mujeres, lo que supuso un porcentaje de 74,7% vs 25,3%. (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de sexo en el total de los pacientes.

Sexo	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Hombre	183	74,70
Mujer	62	25,30
Total	245	100,00

No se observaron diferencias significativas en esta distribución cuando se analizaron las subpoblaciones de pacientes según la estrategia de simplificación ( $p>0,05$ ) (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de sexo según la estrategia de simplificación.

Sexo	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			> 0,05
Hombre	16	64,00	
Mujer	9	36,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
Hombre	30	78,95	
Mujer	8	21,05	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
Hombre	113	76,87	
Mujer	34	23,13	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
Hombre	24	68,57	
Mujer	11	31,43	
Total	35	100,00	

## Resultados

---

Las estrategias que mayor proporción de hombres respecto a mujeres presentaron fueron DRV QD y IP MT, con un 78,95% y 76,87% respectivamente. La que incluyó menor proporción de hombres fue la estrategia 184V (64%).

### 4.2.1c.- RAZA

La distribución según la raza de los pacientes evaluados totales y por estrategias de simplificación se muestra en las Tablas 16 y 17, respectivamente.

**Tabla 16. Distribución de la raza en el total de los pacientes.**

Raza	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Caucásica	233	95,10
Otras	12	4,90
Total	245	100,00

Los individuos de raza caucásica supusieron el 95,10% de todos los pacientes incluidos en el estudio. Individuos asiáticos, africanos y latinoamericanos estuvieron representados de forma minoritaria (4,90%).

La población caucásica fue consistentemente mayoritaria en todos los subgrupos de pacientes. En el análisis multivariante de distribución de la raza según la estrategia de optimización empleada, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes incluidos en la estrategia IP MT y los incluidos en la IP NN ( $p < 0,001$ ). Se puede observar que la estrategia de optimización IP MT, que fue la que más pacientes incluyó, solamente hubo un paciente de raza diferente a la caucásica (0,68%), mientras que en la estrategia IP NN se incluyeron 6 de 35 pacientes (17,14%).

Tabla 17. Distribución de la raza según la estrategia de simplificación.

Raza	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			< 0,001
Caucásica	23	92,00	
Otras	2	8,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
Caucásica	35	92,11	
Otras	3	7,89	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
Caucásica	146	99,32	
Otras	1	0,68	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
Caucásica	29	82,86	
Otras	6	17,14	
Total	35	100,00	

#### 4.2.1d.- SITUACIÓN LABORAL

La situación laboral de los pacientes reclutados y en los subgrupos de pacientes según la estrategia de simplificación, se muestra en las Tablas 18 y 19, respectivamente.

Tabla 18. Distribución de la situación laboral en el total de los pacientes.

Situación laboral	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Activos	199	81,22
Pensionistas	46	18,78
Total	245	100,00



## Resultados

La mayoría de los pacientes (81,22%) se encontraban en activo al ser incluidos en el estudio.

Tabla 19. Distribución de la situación laboral según la estrategia de simplificación.

Situación laboral	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			> 0,05
Activos	20	80,00	
Pensionistas	5	20,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
Activos	30	78,95	
Pensionistas	8	21,05	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
Activos	118	80,27	
Pensionistas	29	19,73	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
Activos	31	88,57	
Pensionistas	4	11,43	
Total	35	100,00	

La población de pacientes con una situación laboral en activo fue consistentemente mayoritaria en todos los subgrupos poblacionales estudiados, con una representación de aproximadamente el 80%. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes estrategias de optimización.

## 4.2.2.- VARIABLES CLÍNICAS

### 4.2.2a.- VÍA DE TRASMISIÓN

En la tabla 20 se especifica la distribución entre las distintas vías de transmisión del VIH en los pacientes reclutados.

**Tabla 20. Distribución de la vía de transmisión en el total de los pacientes**

Vías de transmisión	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Trasmisión parenteral (UDVP)	92	37,55%
Trasmisión sexual homosexual	72	29,39%
Trasmisión sexual heterosexual	55	22,45%
Otras*	26	10,61%
<b>Total</b>	<b>245</b>	<b>100,00</b>

\* Incluye transmisión por infusión de hemoderivados, transmisión vertical y vía de transmisión desconocida

La vía de transmisión más frecuente en nuestra población fue debida a compartir instrumentación para la inyección entre usuarios de drogas vía parenteral (37,55%), seguida de la transmisión por contacto sexual homosexual (29,39%) y contacto sexual heterosexual (22,45%).

Cuando se analizaron por separado, en las poblaciones de pacientes con distintas estrategias de simplificación, se observó un patrón de transmisión del virus similar en los 4 grupos de pacientes ( $p>0,05$ ).

La vía de transmisión parenteral UDVP fue mayoritaria entre los grupos IP MT y 184V, alcanzando el 40,82% y el 52,00% respectivamente. No sucedió así en los grupos DRV QD y IP NN en los que la vía de transmisión mayoritaria fue la de la transmisión sexual entre parejas homosexuales (36,84% y 34,29% respectivamente) (Tabla 21).

## Resultados

Tabla 21. Distribución de la vía de transmisión según la estrategia de simplificación.

Vías de transmisión	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			> 0,05
Trasmisión parenteral (UDVP)	13	52,00	
Trasmisión sexual homosexual	2	8,00	
Trasmisión sexual heterosexual	8	32,00	
Otras	2	8,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
Trasmisión parenteral (UDVP)	10	26,32	
Trasmisión sexual homosexual	14	36,84	
Trasmisión sexual heterosexual	7	18,42	
Otras	7	18,42	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
Trasmisión parenteral (UDVP)	60	40,82	
Trasmisión sexual homosexual	44	29,93	
Trasmisión sexual heterosexual	29	19,73	
Otras	14	9,52	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
Trasmisión parenteral (UDVP)	9	25,71	
Trasmisión sexual homosexual	12	34,29	
Trasmisión sexual heterosexual	11	31,43	
Otras	3	8,57	
Total	35	100,00	

### 4.2.2b.- SITUACIÓN DE SIDA

En la Tabla 22 se especifica el porcentaje de pacientes reclutados que cumplían con los criterios de padecer SIDA al inicio del estudio.

Tabla 22. Distribución de SIDA en el total de los pacientes.

SIDA	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Si	185	75,51
No	57	23,27
Valores perdidos	3	1,22
Total	245	100,00

De los pacientes incluidos en el estudio 185 tuvieron criterios de SIDA (75,5%). Cuando se analizaron las poblaciones por separado no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos de pacientes ( $p > 0,05$ ) (Tabla 23).

En todos los subgrupos analizados fue más frecuente la proporción de pacientes que cumplían con algún criterio definitorio de SIDA, esta frecuencia osciló entre el 84,21% de la estrategia DRV QD y el 71,43% de la estrategia IP NN.

Tabla 23. Distribución de SIDA según la estrategia de simplificación.

SIDA	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			> 0,05
Si	21	84,00	
No	4	16,00	
Valores perdidos	0	0,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
Si	32	84,21	
No	4	10,53	
Valores perdidos	2	5,26	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
Si	107	72,79	
No	40	27,21	
Valores perdidos	0	0,00	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
Si	25	71,43	
No	9	25,71	
Valores perdidos	1	2,86	
Total	35	100,00	

## Resultados

### 4.2.2c.- CO-INFECCIÓN CON VHC

El porcentaje de pacientes que presentaban co-infección con VHC al inicio del estudio se muestra en la Tabla 24.

Tabla 24. Distribución de la co-infección VHC en el total de los pacientes.

Co-infección VHC	Nº pacientes	Porcentaje (%)
No	135	55,10
Si	110	44,90
Total	245	100,00

De los 245 pacientes incluidos en el estudio, aproximadamente la mitad de los pacientes (44,90%) presentaban co-infección con el VHC al inicio del estudio. Aunque este porcentaje resultó ser algo inferior en las subpoblaciones de pacientes DRV QD (34,21%) e IP NN (34,29%), las diferencias entre grupos, no resultaron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) (Tabla 25).

Tabla 25. Distribución de la co-infección VHC según la estrategia de simplificación.

Co-infección VHC	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			> 0,05
No	11	44,00	
Si	14	56,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
No	25	65,79	
Si	13	34,21	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
No	76	51,70	
Si	71	48,30	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
No	23	65,71	
Si	12	34,29	
Total	35	100,00	

Aunque la condición de co-infección con VHC es minoritaria en la mayoría de los pacientes y en tres de los subgrupos de tratamiento (DRV QD, IP MT e IPNN), esta se invierte en el subgrupo 184V en el que estuvieron más representados (56%) la proporción de pacientes que presentaron coinfección con el VHC

#### 4.2.2d.- NADIR LINFOCITOS T CD4+

En la Tabla 26 se especifica la distribución entre los pacientes reclutados con el nivel más bajo de linfocitos T CD4+ alcanzado hasta el momento de inicio del estudio.

Tabla 26. Distribución de nadir linfocitos T CD4+ en el total de los pacientes.

Nadir linfocitos T CD4+ (μL)	Nº pacientes	Porcentaje (%)
<200	146	59,59
200-500	66	26,94
>500	1	0,41
Valores perdidos	32	13,06
Total	245	100,00

La mayoría de los pacientes presentaron un nadir inferior a 200 células/μL. Y solamente un paciente del total presentaba un nadir superior a 500 células/μL. Cuando se analizó esta variable en las subpoblaciones de pacientes estudiadas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p>0,05$ ) (Tabla 27).

En todos los subgrupos de estudio estuvieron más representados la proporción de pacientes con nadir de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/μL. Esta proporción osciló entre el 72% del grupo 184V y el 55,26% del grupo DRV QD.

## Resultados

Tabla 27. Distribución de nadir linfocitos T CD4+ según la estrategia de simplificación.

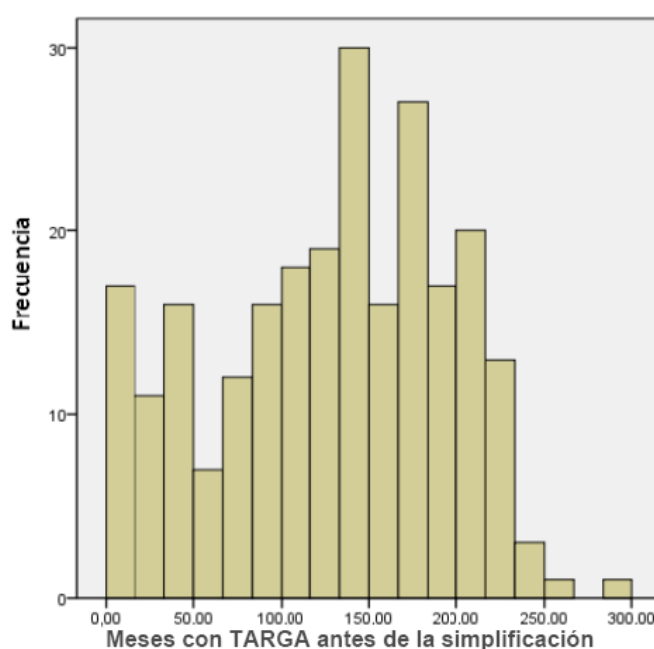
Nadir linfocitos T CD4+ (µL)	Nº pacientes	Porcentaje (%)	p-valor
184V (n=25)			> 0,05
<200	18	72,00	
200-500	5	20,00	
>500	0	0,00	
Valores perdidos	2	8,00	
Total	25	100,00	
DRV QD (n=38)			
<200	21	55,26	
200-500	8	21,05	
>500	0	0,00	
Valores perdidos	9	23,68	
Total	38	100,00	
IP MT (n=147)			
<200	84	57,14	
200-500	46	31,29	
>500	0	0,00	
Valores perdidos	17	11,56	
Total	147	100,00	
IP NN (n=35)			
<200	23	65,71	
200-500	7	20,00	
>500	1	2,86	
Valores perdidos	4	11,43	
Total	35	100,00	

### 4.3.- PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

#### 4.3.1.- VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

##### 4.3.1a.- TIEMPO EN TRATAMIENTO

El tiempo medio en tratamiento con TARGA hasta la simplificación en el total de los pacientes fue de aproximadamente 11 años (128,85 meses) (**Figura 15**).



**Figura 15. Distribución del tiempo medio de tratamiento con TARGA previo a la simplificación**

El análisis de las subpoblaciones de pacientes según la estrategia de simplificación por separado, mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo IP NN y el resto de las poblaciones estudiadas. Este grupo tuvo una permanencia de tratamiento con TARGA inferior hasta la simplificación cuyo valor fue 72,59 meses. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la permanencia en tratamiento hasta simplificación de este grupo, frente al resto de estrategias de optimización ( $p < 0,001$ ) (**Tabla 28**).



## Resultados

Tabla 28. Tiempo medio de tratamiento con TARGA previo a la simplificación.

Meses en tratamiento con TARGA					
Tipo de simplificación	Media	DE	LC inferior	LC superior	p-valor
184V	144,99	67,33	117,20	172,78	< 0,001
DRV QD	155,72	60,92	135,70	175,74	
IP MT	132,57	59,17	122,90	142,25	
IP NN	72,59	66,98	49,58	95,60	
Total pacientes	128,85	4,21	120,54	137,15	

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

La distribución de frecuencia del tiempo medio de duración del tratamiento con TARGA previa a la simplificación, para las subpoblaciones según la estrategia de simplificación, se muestra en la Figura 16.

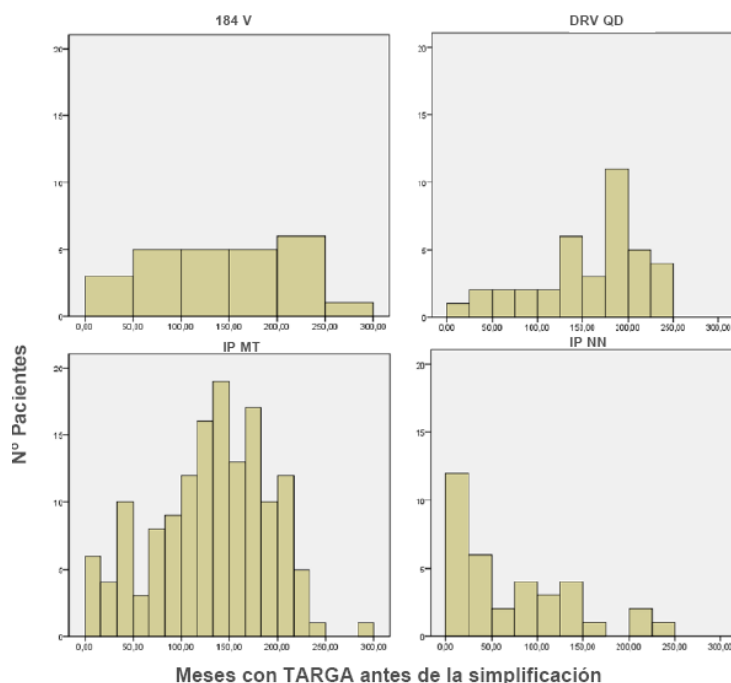
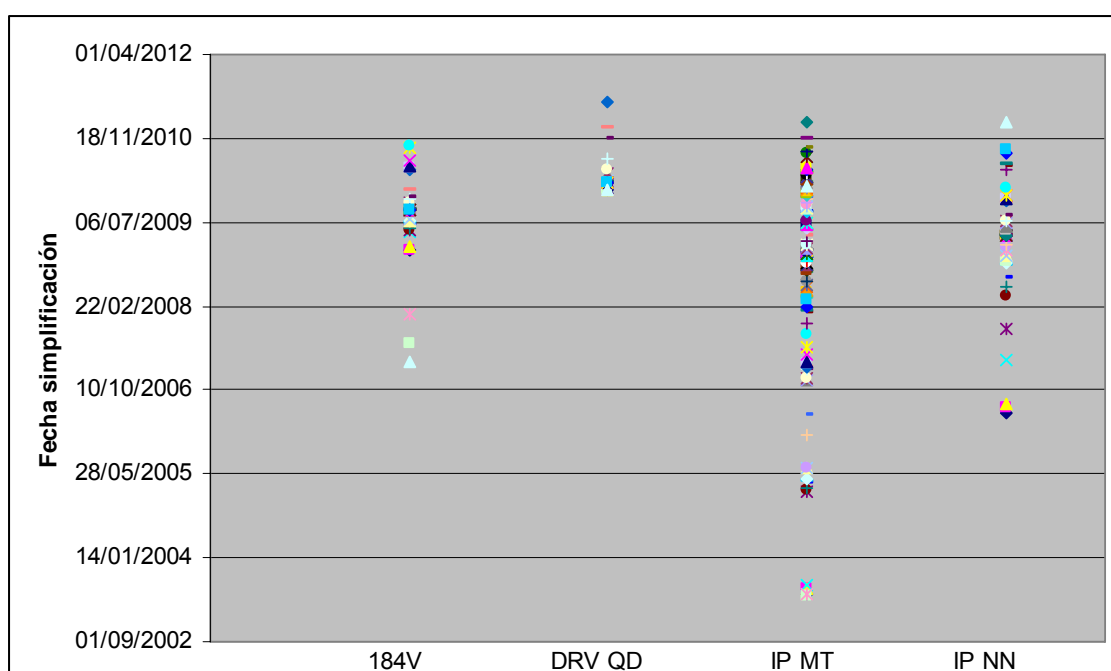


Figura 16. Distribución del tiempo medio de tratamiento con TARGA según la estrategia de simplificación.

La distribución de pacientes en función del tiempo de permanencia con TARGA del grupo IP MT coincide, prácticamente, con la distribución del total de pacientes incluidos en este estudio (Figuras 16 y 17). En los otros tres subgrupos, 184V, DRV QD y IP NN la distribución es más errática al haber incluido menos pacientes en estas estrategias de optimización (25, 38 y 35 pacientes, respectivamente).

La primera estrategia en implementarse fue IP MT, incluyendo los primeros pacientes a mediados de 2003. Alrededor del año 2007 comenzaron a incluirse pacientes en las estrategias 184V y IP NN. Como se puede apreciar en el diagrama de dispersión (Figura 17), aunque las primeras estrategias de simplificación son del año 2003, aproximadamente el 80 % de las simplificaciones se llevaron a cabo entre los años 2008 y 2010. Únicamente la estrategia de simplificación DRV QD muestra un rango de fechas mucho más ajustado (enero 2010 a junio 2011).



**Figura 17. Dispersión de fechas según estrategia de simplificación.**

## Resultados

### 4.3.1b.- NÚMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO CON TARGA

El número promedio de distintos TARGAs administrados a cada paciente hasta el momento de la simplificación de tratamiento se muestra en la Tabla 29.

Tabla 29. Número medio de líneas tratamiento con TARGA previo a la simplificación.

Número de TARGAs previos a la simplificación					
Estrategia de simplificación	Media	DE	LC inferior	LC superior	p-valor
184V	7,60	5,20	5,45	9,75	< 0,001
DRV QD	8,05	4,29	6,64	9,46	
IP MT	5,59	3,40	5,03	6,14	
IP NN	3,26	2,79	2,30	4,22	
Total pacientes	5,84	0,25	5,34	6,34	

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

En el análisis de las subpoblaciones de pacientes en relación con la estrategia de simplificación por separado, se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Tabla 29). Tras la realización de un análisis de comparaciones múltiples, se observó un número promedio de TARGAs previos a la simplificación, significativamente inferior para los pacientes del grupo IP NN con respecto al resto de las poblaciones estudiadas ( $p < 0,05$ ). Así mismo, el número de TARGAs previos a la simplificación de los pacientes IP MT también resultó significativamente inferior al promedio de los pacientes DRV QD ( $p < 0,001$ ).

La distribución de frecuencia del número promedio de tratamientos TARGA por paciente, previos a la simplificación, se muestra para la población total de pacientes estudiados y por grupos según su estrategia de simplificación en las Figuras 18 y 19, respectivamente.

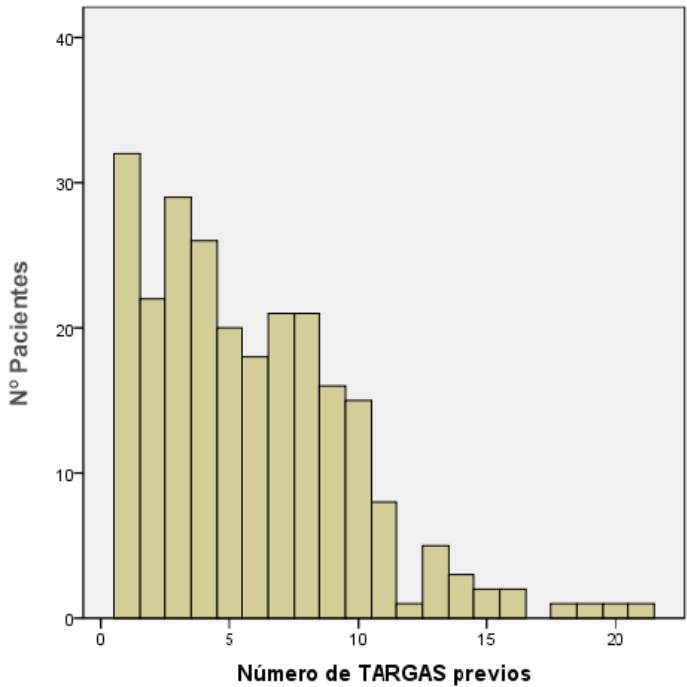


Figura 18. Distribución de la frecuencia del número promedio de TARGAs por paciente previos a la simplificación.

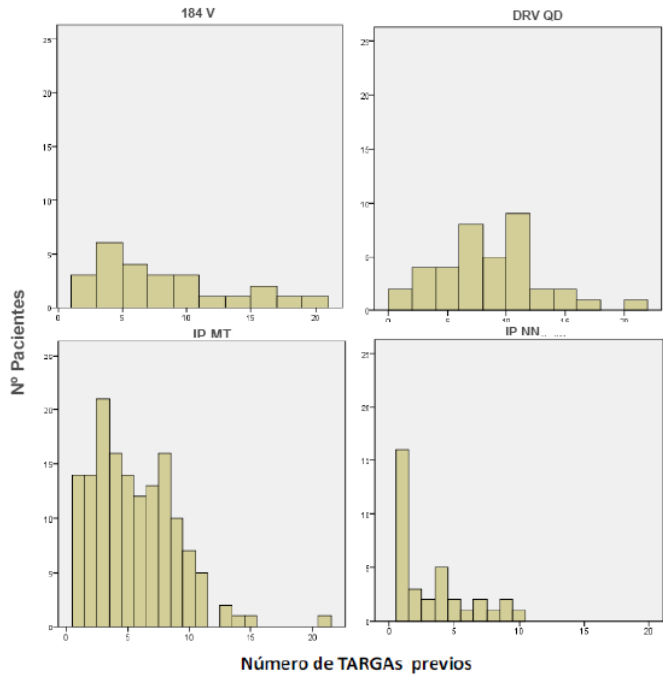


Figura 19. Distribución del número promedio de TARGAs por paciente previos a la simplificación según la estrategia de simplificación.

### 4.3.2.- VARIABLES ASOCIADAS A LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

#### 4.3.2a.- VARIABLES ANALÍTICAS BASALES EN EL MOMENTO DE SIMPLIFICACIÓN

En las tablas 30, 31 y 32 se muestran los parámetros clínicos en el momento de la simplificación de todos los pacientes evaluados y en función de la estrategia de simplificación que realizaron.

Para evaluar si existen diferencias entre las poblaciones de pacientes que realizaron una estrategia de simplificación u otra, se realizó un análisis de la varianza (tabla ANOVA) con cada uno de estos parámetros clínicos.

**Tabla 30. Variables de función hepática en el momento de la simplificación.**

Variables relacionadas con la función hepática		184V	DRV QD	IP MT	IP NN	Total
Niveles de GOT (UI/L)	Media	42,92	36,24	37,45	27,85	36,47
	N	24	38	141	33	236
	Valor mínimo	15	14	12	14	12
	Valor máximo	131	212	207	75	212
	DE	31,44	34,46	26,99	16,27	27,73
	p-valor	> 0,05				
Niveles de GPT (UI/L)	Media	49,13	37,55	41,31	33,09	40,35
	N	24	38	141	33	236
	Valor mínimo	14	8	9	9	8
	Valor máximo	177	178	228	134	228
	DE	40,93	32,9	35,95	27,46	34,99
	p-valor	> 0,05				
Niveles de GGT (UI/L)	Media	69,52	92,73	83,9	59,58	80,41
	N	23	37	126	31	217
	Valor mínimo	11	10	10	13	10
	Valor máximo	439	950	399	210	950
	DE	88,96	161,53	82,11	50,47	97,56
	p-valor	> 0,05				
Niveles de bilirrubina (mg/dL)	Media	0,77	0,93	2,91	0,87	2,07
	N	23	38	135	32	228
	Valor mínimo	0,34	0,20	0,30	0,20	0,20
	Valor máximo	1,40	7,00	263,00	2,90	263,00
	DE	0,29	1,16	22,57	0,61	17,37
	p-valor	> 0,05				

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GOT, GTP y GGT o de bilirrubina entre las distintas poblaciones evaluadas (Tabla 30).

Las distintas poblaciones evaluadas mostraron perfiles lipídicos similares en el momento de la simplificación (Tabla 31).

Tabla 31. Variables de perfil lipídico en el momento de la simplificación

Variables relacionadas con el perfil lipídico		184V	DRV QD	IP MT	IP NN	Total
Niveles de Colesterol total (mg/dL)	Media	214,35	212,84	200,48	198	203,47
	N	23	38	142	33	236
	Valor mínimo	130	146	100	136	100
	Valor máximo	451	321	329	295	451
	DE	72,27	42,43	50,16	35,65	49,91
	p-valor	> 0,05				
Niveles de Colesterol HDL (mg/dL)	Media	47,37	47,9	43,98	49,65	45,75
	N	19	29	121	31	200
	Valor mínimo	29	30	5	30	5
	Valor máximo	80	80	107	98	107
	DE	12,56	11,2	13,86	15,63	13,78
	p-valor	> 0,05				
Niveles de Colesterol LDL (mg/dL)	Media	136,89	134,76	126,3	126,59	128,8
	N	19	29	105	29	182
	Valor mínimo	81	0	0	79	0
	Valor máximo	226	207	238	170	238
	DE	40,46	39,88	39,49	25,3	37,7
	p-valor	> 0,05				
Niveles de Triglicéridos (mg/dL)	Media	297	270,17	243,96	157,81	239,94
	N	20	30	123	31	204
	Valor mínimo	54	62	52	75	52
	Valor máximo	2.065	1.423	1.220	309	2.065
	DE	433,49	267,41	189,18	66,98	226,88
	p-valor	> 0,05				

Tras el análisis de la varianza realizado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles basales de linfocitos T CD4+ ( $p < 0,05$ ) y en el recuento plaquetario ( $p < 0,05$ ) entre las poblaciones de pacientes que realizaron las distintas estrategias de simplificación (Tabla 32).

## Resultados

Tabla 32. Otras variables clínicas en el momento de la simplificación.

Otras variables clínicas		184V	DRV QD	IP MT	IP NN	Total
Recuento linfocitos T CD4+ (células/ $\mu$ L)	Media	513,79	542,38	636,50	460,58	582,37
	N	25	38	134	33	230
	Valor mínimo	185,60	99,40	80,40	90,60	80,40
	Valor máximo	1.276,80	1.713,90	1.974,70	1.092,00	1.974,70
	DE	269,15	316,06	326,14	229,69	312,27
	p-valor	< 0,05				
Niveles de Glucosa (mg/dL)	Media	97,70	101,47	95,68	102,56	97,76
	N	23	38	141	32	234
	Valor mínimo	75	83	71	71	71
	Valor máximo	126	151	255	293	293
	DE	14,08	16,16	22,64	37,72	23,78
	p-valor	> 0,05				
Niveles de Hemoglobina (g/dL)	Media	14,52	14,70	14,83	14,67	14,75
	N	25	38	141	34	238
	Valor mínimo	12,10	9,80	9,10	10,70	9,10
	Valor máximo	17,00	17,90	18,20	17,40	18,20
	DE	1,47	1,72	1,56	1,53	1,57
	p-valor	> 0,05				
Recuento plaquetario (células/ $\mu$ L)	Media	212.280	210.368	212.142	257.882	218.408
	N	25	38	141	34	238
	Valor mínimo	42.000	89.000	41.000	119.000	41.000
	Valor máximo	332.000	389.000	574.000	764.000	764.000
	DE	72.140	72.224	87.438	107.807	87.961
	p-valor	< 0,05				
INR	Media	1,02	0,97	0,99	0,99	0,99
	N	20	36	95	29	180
	Valor mínimo	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
	Valor máximo	1,90	1,10	1,90	1,10	1,90
	DE	0,22	0,05	0,13	0,06	0,12
	p-valor	> 0,05				

El análisis de comparaciones múltiples, a fin de analizar entre qué grupos de pacientes se observaban diferencias en estos parámetros clínicos, concluyó que las diferencias existían únicamente entre dos poblaciones de pacientes: IP MT y IP NN:

- El grupo de pacientes IP NN presentaba en el momento de la simplificación un recuento de linfocitos T CD4+ promedio por paciente significativamente inferior (460 células/ $\mu$ l) al que presentaban los pacientes IP MT (636 células / $\mu$ l) ( $p < 0,05$ ).
- El grupo de pacientes pertenecientes a la simplificación IP NN presentaban en el momento de la simplificación un recuento plaquetario promedio por paciente superior (257.882 células/ $\mu$ l) al que presentaban los pacientes IP MT (212.141 células/ $\mu$ l) ( $p < 0,05$ ).

### **4.3.2b.- EFECTOS DE LA SIMPLIFICACIÓN SOBRE VARIABLES CLÍNICAS BASALES**

Desde la tabla número 33 a la 38, se muestran las variaciones de los parámetros clínicos durante el año previo a la simplificación y durante el año posterior a la simplificación de la terapia. Se realizó la prueba de t de Student para muestras pareadas para estudiar si existen diferencias estadísticamente significativa entre las variaciones de estos parámetros en los periodos pre-simplificación y post-simplificación.

En el estudio de las variaciones de niveles de enzimas hepáticas o bilirrubina, entre los periodos pre-simplificación y post-simplificación ( $p > 0,05$ ) no se observaron diferencias estadísticamente significativas, al estudiar todos los pacientes de forma conjunta.



## Resultados

**Tabla 33. Variación en los parámetros relacionados con la función hepática durante el año pre-simplificación y post-simplificación.**

Variable clínica	Periodo pre-simplificación		Periodo post-simplificación		p-valor
	Variación de la media	Error estándar	Variación de la media	Error estándar	
Niveles de GOT (UI/mL) (n=202)	-1,72	2,01	-2,92	1,54	> 0,05
Niveles de GPT (UI/mL) (n=203)	-4,19	3,55	-2,97	2,21	> 0,05
Niveles de GGT (UI/mL) (n=171)	-2,6	4,96	-7,36	4,99	> 0,05
Bilirrubina (mg/dL) (n=167)	1,63	1,57	-1,74	1,57	> 0,05

Los resultados de analizar estos parámetros en función de la estrategia de simplificación de los pacientes se muestran en la tabla 34,

Cuando se analizaron las subpoblaciones de pacientes en función de la estrategia de simplificación que realizaron, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el año previo y el posterior a la simplificación en la variación de los niveles de GOT en los pacientes IP NN ( $p < 0,05$ ). Los niveles de GOT en estos pacientes disminuyeron a lo largo del año previo a la simplificación (-5,22 UI/L) mientras que aumentó durante el año posterior a la simplificación (+2,83 UI/L) (Tabla 34).

Tabla 34. Variación en los parámetros relacionados con la función hepática durante el año pre-simplificación y post-simplificación en función de la estrategia de simplificación.

Variable clínica	Periodo pre-simplificación		Periodo post-simplificación		p-valor
	Variación de la media	Error estándar	Variación de la media	Error estándar	
	<b>184V</b>				
Niveles de GOT (UI/mL) (n=21)	4,19	4,97	-6,76	5,89	> 0,05
Niveles de GPT (UI/mL) (n=21)	13,76	7,65	-9,14	8,83	> 0,05
Niveles de GGT (UI/mL) (n=21)	0,48	8,37	3,05	14,1	> 0,05
Bilirrubina (mg/dL) (n=19)	0,02	0,09	0,07	0,18	> 0,05
	<b>DRV QD</b>				
Niveles de GOT (UI/mL) (n=37)	-0,35	2,88	-3,97	4,93	> 0,05
Niveles de GPT (UI/mL) (n=37)	-5,68	3,55	-4,54	4,55	> 0,05
Niveles de GGT (UI/mL) (n=36)	0,92	14,08	-30,83	16,87	> 0,05
Bilirrubina (mg/dL) (n=37)	0,2	0,09	-0,25	0,17	> 0,05
	<b>IP MT</b>				
Niveles de GOT (UI/mL) (n=121)	-2,5	3,07	-3,02	1,82	> 0,05
Niveles de GPT (UI/mL) (n=122)	-6,65	5,54	-2,95	3,03	> 0,05
Niveles de GGT (UI/mL) (n=94)	-4,71	6,81	-6,47	5,07	> 0,05
Bilirrubina (mg/dL) (n=95)	2,79	2,76	-2,94	2,75	> 0,05
	<b>IP NN</b>				
Niveles de GOT (UI/mL) (n=23)	<b>-5,22</b>	3,24	<b>2,83</b>	1,11	<b>&lt; 0,05</b>
Niveles de GPT (UI/mL) (n=23)	-5,13	5,45	5,09	2,17	> 0,05
Niveles de GGT (UI/mL) (n=20)	-2,2	8,95	19,75	7,39	> 0,05
Bilirrubina (mg/dL) (n=16)	-0,01	0,09	-0,26	0,12	> 0,05

## Resultados

Si consideramos la variable clínica colesterol en todos los pacientes de forma conjunta, se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total ( $p= 0,020$ ) y en los niveles de LDL post-simplificación ( $p=0,013$ ) con respecto a los del año previo a la simplificación (Tabla 35).

**Tabla 35. Variación en los parámetros relacionados con el perfil lipídico durante el año pre-simplificación y post-simplificación.**

Variable clínica	Periodo pre-simplificación		Periodo post-simplificación		p-valor
	Variación de la media	Error estándar	Variación de la media	Error estándar	
Colesterol total (mg/dL) (n=201)	12,32	3,01	0,19	2,94	< 0,05
Colesterol HDL (mg/dL) (n=125)	1,38	0,82	1,82	0,80	> 0,05
Colesterol LDL (mg/dL) (n=109)	10,00	2,78	-4,06	3,52	< 0,05
Triglicéridos (mg/dL) (n=134)	27,40	16,50	-27,24	19,86	> 0,05

Los resultados de analizar estos parámetros en función de la estrategia de simplificación de los pacientes se muestran en la Tabla 36.

Al analizar las distintas poblaciones de pacientes por separado no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los periodos pre y post-simplificación de los niveles de colesterol total. El único grupo de pacientes que muestra diferencias estadísticamente significativas en las variaciones de los niveles de LDL son los pacientes IP MT ( $p= 0,046$ ). Por otro lado, analizados de forma aislada, los pacientes del grupo DRV QD presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p< 0,05$ ) en el comportamiento de los niveles de triglicéridos durante el año con TARGA versus el año con terapia simplificada. Mientras los niveles de triglicéridos aumentaron aproximadamente 54 mg/dL durante el año previo a la simplificación, éstos niveles disminuyeron aproximadamente 95 mg/dL durante el año posterior a la simplificación ( $p= 0,003$ ) (Tabla 36).

Tabla 36. Variación en los parámetros relacionados con el perfil lipídico durante el año pre-simplificación y post-simplificación en función de la estrategia de simplificación

Variable clínica	Periodo pre-simplificación		Periodo post-simplificación		p-valor
	Variación de la media	Error estándar	Variación de la media	Error estándar	
	<b>184V</b>				
Colesterol total (mg/dL) (n=21)	17,05	13,64	-11,81	12,24	> 0,05
Colesterol HDL (mg/dL) (n=12)	7,58	3,46	-0,83	2,86	> 0,05
Colesterol LDL (mg/dL) (n=12)	10,08	8,91	-20,92	15,23	> 0,05
Triglicéridos (mg/dL) (n=13)	70,85	103,23	-99,92	116,46	> 0,05
	<b>DRV QD</b>				
Colesterol total (mg/dL) (n=38)	12,82	6,24	-2,26	6,07	> 0,05
Colesterol HDL (mg/dL) (n=21)	2,52	1,79	1,00	2,35	> 0,05
Colesterol LDL (mg/dL) (n=21)	8,76	8,30	2,10	7,07	> 0,05
Triglicéridos (mg/dL) (n=22)	<b>54,27</b>	23,95	<b>-95,86</b>	36,82	<b>&lt; 0,05</b>
	<b>IP MT</b>				
Colesterol total (mg/dL) (n=121)	14,23	3,79	2,73	3,79	> 0,05
Colesterol HDL (mg/dL) (n=77)	0,03	0,97	2,35	0,95	> 0,05
Colesterol LDL (mg/dL) (n=63)	<b>11,21</b>	3,43	<b>-3,29</b>	4,60	<b>&lt; 0,05</b>
Triglicéridos (mg/dL) (n=84)	22,80	19,84	5,81	23,78	> 0,05
	<b>IP NN</b>				
Colesterol total (mg/dL) (n=21)	-4,33	6,40	2,05	6,87	> 0,05
Colesterol HDL (mg/dL) (n=15)	1,73	2,53	2,40	2,28	> 0,05
Colesterol LDL (mg/dL) (n=13)	6,08	5,87	-2,23	6,80	> 0,05
Triglicéridos (mg/dL) (n=15)	-23,93	21,73	-48,67	18,96	> 0,05

## Resultados

No se observaron diferencias significativas en los niveles de glucosa, hemoglobina, INR y recuento plaquetario entre los periodos pre y post-simplificación cuando se consideró el total de los pacientes. El nivel de linfocitos T CD4+, sin embargo, aumentó de forma significativa durante el año de tratamiento con TARGA que durante el año de tratamiento simplificado ( $p=0,021$ ) (Tabla 37).

**Tabla 37. Variación en otras variables clínicas durante el año pre-simplificación y post-simplificación.**

Variable clínica	Periodo pre-simplificación		Periodo post-simplificación		p-valor
	Variación de la media	Error estándar	Variación de la media	Error estándar	
<b>Linfocitos T CD4+ (cél/μL) (n=215)</b>	67,51	12,81	19,17	12,98	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Glucosa (mg/dL) (n=189)</b>	3,54	2,09	0,37	2,07	> 0,05
<b>Hemoglobina (g/dL) (n=209)</b>	0,02	0,09	0,07	0,09	> 0,05
<b>Recuento plaquetario (cél/μL) (n=212)</b>	-278,30	4.032,57	-6.700,69	3.293,14	> 0,05
<b>INR (n=103)</b>	-0,03	0,01	-0,01	0,01	> 0,05

Al analizar los paciente por grupos en función del tipo de simplificación, esta diferencia solo se mantuvo estadísticamente significativa en los pacientes IP NN ( $p < 0,05$ ) (Tabla 38).

Tabla 38. Variación en otras variables clínicas durante el año pre-simplificación y post-simplificación en función de la estrategia de simplificación.

Variable clínica	Periodo pre-simplificación		Periodo post-simplificación		p-valor
	Variación de la media	Error estándar	Variación de la media	Error estándar	
	<b>184V</b>				
Linfocitos T CD4+ (cél/μL) (n=25)	90,48	31,28	-3,52	34,18	> 0,05
Glucosa (mg/dL) (n=21)	6,10	3,74	-4,48	3,91	> 0,05
Hemoglobina (g/dL) (n=23)	0,57	0,40	0,07	0,26	> 0,05
INR (n=16)	-0,01	0,02	-0,01	0,03	> 0,05
	<b>DRV QD</b>				
Linfocitos T CD4+ (cél/μL) (n=38)	60,03	34,80	63,21	29,87	> 0,05
Glucosa (mg/dL) (n=35)	5,11	2,31	-0,51	2,50	> 0,05
Hemoglobina (g/dL) (n=25)	-0,03	0,17	0,09	0,27	> 0,05
INR (n=28)	-0,03	0,02	-0,02	0,01	> 0,05
	<b>IP MT</b>				
Linfocitos T CD4+ (cél/μL) (n=130)	54,21	16,28	11,24	18,06	> 0,05
Glucosa (mg/dL) (n=112)	0,54	3,08	2,27	2,81	> 0,05
Hemoglobina (g/dL) (n=123)	-0,11	0,12	0,00	0,11	> 0,05
INR (n=47)	-0,03	0,01	-0,01	0,01	> 0,05
	<b>IP NN</b>				
Linfocitos T CD4+ (cél/μL) (n=22)	132,98	38,52	15,72	22,11	< 0,05
Glucosa (mg/dL) (n=21)	14,33	7,05	-3,48	9,70	> 0,05
Hemoglobina (g/dL) (n=25)	0,23	0,15	0,38	0,16	> 0,05
INR (n=12)	-0,04	0,03	-0,02	0,02	> 0,05

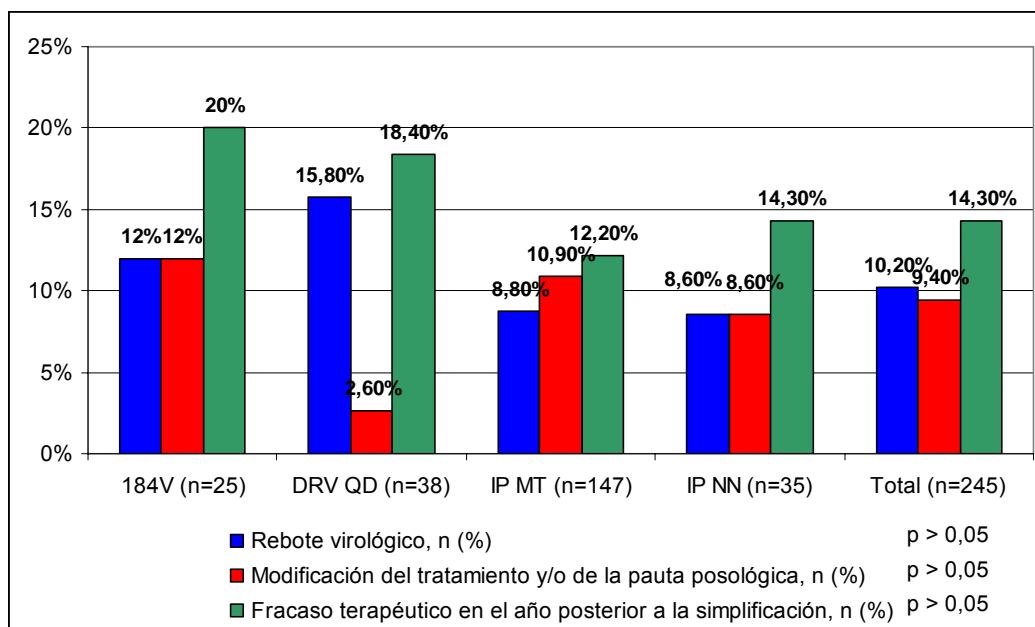
### 4.4.- VARIABLES DE EFECTIVIDAD

En la Tabla 39 se muestra la proporción del total de la muestra de pacientes incluidos en el estudio y en cada grupo de tratamiento, que experimentaron fracaso terapéutico en el año siguiente tras la simplificación de sus tratamientos. No existen diferencias significativas en la variable efectividad entre los distintas estrategias de simplificación ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 39. Número de fracasos terapéuticos al año de la simplificación asociado a cada estrategia de simplificación.**

Estrategia de simplificación	184V (n=25)	DRV QD (n=38)	IP MT (n=147)	IP NN (n=35)	Total (n=245)
Fracaso terapéutico en el año posterior a la simplificación, n (%)	5 (20,0%)	7 (18,4%)	18 (12,2%)	5 (14,3%)	35 (14,3%)
p-valor	> 0,05				

Para el total de la población estudiada el porcentaje de fracasos terapéuticos tras la optimización fue del 14,3%, lo que implica un 85,7% de efectividad de las estrategias de optimización. La estrategia IP MT fue la que mejor efectividad mostró, con un porcentaje de pacientes que fracasaron tras la optimización del 12,2%. La estrategia menos efectiva fue 184V con un porcentaje de fracasos del 20%.



**Figura 20. Número de fracasos por estrategia de optimización y causa del fracaso**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes causas de fracaso terapéutico. El rebote virológico fue la causa de fracaso terapéutico más frecuente en la estrategia DRV QD (15,8 %), superior a los porcentajes observados en el resto de las estrategias. La estrategia en la que más fracasos se encontraron por modificaciones del tratamiento simplificado o por modificación de la pauta posológica fue la 184V (12%) (Figura 20).

Los primeros fracasos del tratamiento se detectaron durante los dos primeros meses del seguimiento post-simplificación. En los cuatro grupos de tratamiento, la desviación estándar es elevada, por lo que existe mucha variación en el tiempo hasta el fracaso de la optimización entre unos pacientes y otros. Esto se debe, en parte, al reducido número de pacientes que fracasan con el tratamiento en cada grupo: 5 pacientes en el grupo 184V, 7 en el grupo DRV QD, 18 pacientes en el grupo IP MT y 5 pacientes en el grupo IP NN (Tabla 39).



## Resultados

Tabla 40. Tiempo hasta fracaso terapéutico.

Estrategia de simplificación (n)	Media (días)	DE	LC inferior	LC superior
184V (n=5)	188,40	146,19	17,00	420,00
DRV QD (n=7)	222,50	101,06	116,00	353,00
IP MT (n=18)	146,00	69,20	44,00	274,00
IP NN (n=5)	198,60	120,20	79,00	335,00
Total pacientes (n=35)	173,47	96,61	17,00	420,00

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

Tabla 41. Tiempo hasta modificación posológica que revierta simplificación.

Estrategia de simplificación (n)	Media (días)	DE	LC inferior	LC superior
184V (n=3)	117,33	89,28	17,00	188,00
DRV QD (n=1)	253,00	-	253,00	253,00
IP MT (n=16)	161,50	88,28	44,00	351,00
IP NN (n=3)	158,33	130,54	79,00	309,00
Total pacientes (n=23)	159,30	90,72	17,00	351,00

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

Tabla 42. Tiempo hasta rebote virológico.

Estrategia de simplificación (n)	Media (días)	DE	LC inferior	LC superior
184V (n=3)	259,33	140,18	162,00	420,00
DRV QD (n=5)	216,40	111,74	116,00	353,00
IP MT (n=13)	213,23	81,13	112,00	338,00
IP NN (n=3)	242,67	81,09	183,00	335,00
Total pacientes (n=24)	223,33	90,40	112,00	420,00

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

La media de días hasta fracaso terapéutico es de aproximadamente 6 meses (Tabla 40). Detectándose antes en los pacientes incluidos en la estrategia IP MT (146 días) y en último lugar los incluidos en el grupo DRV QD (222 días).

La modificación de tratamiento o de la pauta posológica es la causa de fracaso terapéutico que se detecta más precozmente (159 días) (Tabla 41). El rebote virológico de media es detectado a los 223 días (Tabla 42).

Las únicas variables que parecieron estar asociadas de forma significativa al éxito o fracaso de la estrategia de simplificación fueron la edad ( $p = 0,019$ ), los niveles de colesterol total ( $p = 0,014$ ), los niveles de LDL ( $p = 0,017$ ), de HDL ( $p = 0,014$ ) y de triglicéidos ( $p = 0,010$ ).

Una vez definidas las variables que, potencialmente, pueden ser factores de confusión, se aplicó una segunda regresión de COX incluyendo únicamente estas variables, para medir la influencia de las mismas sobre la eficacia de las distintas estrategias de simplificación.

En la Tabla 43 se proporcionan los valores del HAZARD RATIO que representan factores predictores de fracaso o éxito terapéutico.

**Tabla 43. Influencia de las variables identificadas sobre la eficacia al tratamiento tras la simplificación.**

Regresión de Cox		
Variable	Hazard Ratio	p-valor
Edad	1,061	< 0,05
Colesterol total	1,018	> 0,05
Colesterol LDL	0,979	< 0,05
Colesterol HDL	1,006	> 0,05
Triglicéidos	1,001	> 0,05

## Resultados

Como se observa las únicas variables que tiene un hazard ratio significativo son la edad ( $p= 0,020$ ) y los niveles de LDL ( $p= 0,035$ ). No obstante sendos hazard ratios son muy próximos a 1, por lo que no existe discriminación clínicamente relevante entre los pacientes de mayor edad o niveles de LDL más elevados en cuanto a la probabilidad de éxito o fracaso de la simplificación.

El resto de variables no son significativas, por tanto su influencia no altera la probabilidad de éxito terapéutico.

### 4.5.- ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Para el cálculo de la adherencia al tratamiento antirretroviral únicamente hemos valorado a los pacientes que no sufrieron ninguna modificación en su tratamiento antirretroviral a lo largo de los dos periodos del estudio. Finalmente incluimos 204 pacientes que se distribuyeron por estrategia de optimización (tabla 44).

Tabla 44. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de adherencia.

Estrategia de simplificación	N	Pre-simplificación		Post-simplificación	
		Adherencia media (%)	DE	Adherencia media (%)	DE
184V	30	90,61	11,50	88,41	16,99
DRV QD	26	86,32	16,53	86,90	13,98
IP MT	116	93,50	9,51	92,72	10,77
IP NN	32	90,75	16,01	89,11	19,67
Total	204	91,70	12,23	90,70	14,04

DE: Desviación estándar

En la muestra analizada, tanto de forma global como analizando los grupos de pacientes en función de la estrategia de optimización, se observó una adherencia alta al tratamiento, alrededor del 90%. El subgrupo que presentó mejores valores de adherencia fue IP MT (93%) y el que peor adherencia tuvo fue DRV QD (86%). Estos valores se mantienen en ambos periodos de tratamiento.

Al analizar los datos de adherencia de los pacientes no se observaron diferencias entre los dos periodos estudiados (Tabla 45).

**Tabla 45. Diferencia de adherencia entre los dos periodos de estudio.**

	<b>Diferencia en la adherencia entre los periodos pre y post-simplificación</b>					
<b>Estrategia de simplificación</b>	<b>N</b>	<b>Media (%)</b>	<b>DE</b>	<b>LC inferior</b>	<b>LC superior</b>	<b>p-valor</b>
<b>184V</b>	30	2,20	10,70	-16,80	6,18	> 0,05
<b>DRV QD</b>	26	0,58	15,72	-6,59	5,89	> 0,05
<b>IP MT</b>	116	0,79	9,64	-11,41	2,42	> 0,05
<b>IP NN</b>	32	1,65	12,63	-2,32	6,82	> 0,05
<b>Total</b>	204	1,00	11,11	-0,53	2,53	> 0,05

DE: Desviación estándar

LC: Límite de Confianza

## **4.6.- ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO**

### **4.6.1.- VARIABLES ECONÓMICAS: USO DE RECURSOS SANITARIOS**

En la Tabla 46 se muestra un análisis descriptivo del uso de recursos asociados al año previo a la simplificación y al año posterior a la simplificación para el total de los pacientes evaluados.

Cuando se comparó el uso de recursos entre los periodos pre-simplificación y post-simplificación se observó que no hubo modificaciones significativas en las variables ingresos hospitalarios y número de infecciones o neoplasias

## Resultados

asociadas a la infección por VIH. El número de analíticas diferidas ( $p= 0,017$ ), análisis de CV y determinaciones de linfocitos T CD4+ realizadas en los pacientes, presentaban una tendencia a incrementarse durante el periodo posterior a la simplificación respecto al periodo previo. El número de test de resistencia realizados en el año posterior a la simplificación resultó mayor que en periodo previo a la simplificación ( $p < 0,05$ ) (Tabla 46).

**Tabla 46. Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para el total de pacientes.**

Total de pacientes							
Periodo de tiempo	Año pre-simplificación			Año post-simplificación			p-valor
Eventos clínicos y recursos	n	Media	DE	n	Media	DE	
Nº de infecciones	245	0,13	0,39	245	0,13	0,38	> 0,05
Nº de neoplasias	245	0,01	0,09	245	0,01	0,09	> 0,05
Analíticas diferidas	245	2,41	1,64	245	2,84	2,83	> 0,05
Analíticas urgentes	245	0,28	1,16	245	0,41	2,58	> 0,05
Análisis de carga viral	245	2,20	1,22	245	2,43	2,05	> 0,05
Recuento de linfocitos T CD4+	245	2,26	1,26	245	2,27	1,97	> 0,05
Serologías	245	1,35	2,13	245	1,40	2,31	> 0,05
Cultivos	245	0,11	0,46	245	0,22	1,03	> 0,05
Nº PCR	245	0,19	0,64	245	0,29	0,96	> 0,05
Test de resistencias	245	<b>0,07</b>	0,29	245	<b>0,16</b>	0,49	<b>&lt; 0,05</b>
Radiografías	245	0,09	0,37	245	0,07	0,30	> 0,05
Ecografías	245	0,14	0,52	245	0,13	0,43	> 0,05
TACs	245	0,06	0,32	245	0,03	0,25	> 0,05
RMN	245	0,04	0,22	245	0,03	0,25	> 0,05
Consultas externas	245	1,27	3,50	245	1,42	3,36	> 0,05
Hospitalización medicina	245	0,24	1,85	245	0,25	3,22	> 0,05
Hospitalización UCI	245	0,00	0,00	245	0,00	0,00	-
Hospitalización Urgencias	245	0,11	0,38	245	0,15	0,53	> 0,05
Hospitalización Cirugía	245	0,10	1,01	245	0,31	2,94	> 0,05

También se analizó el uso de recursos en función de la estrategia de simplificación (Tablas 47 - 50).

No se observaron diferencias en cuanto al uso de recursos entre los periodos pre y post- simplificación ( $p > 0,05$ ) en los pacientes del grupo de simplificación 184V (Tabla 47).

**Tabla 47. Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo 184V.**

184V							
Periodo de tiempo Eventos clínicos y recursos	Año pre- simplificación			Año post- simplificación			p-valor
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Nº de infecciones	25	0,20	0,64	25	0,04	0,20	> 0,05
Nº de neoplasias	25	0,00	0,00	25	0,00	0,00	-
Analíticas diferidas	25	2,54	1,30	25	2,56	3,28	> 0,05
Analíticas urgentes	25	0,12	0,50	25	0,20	0,64	> 0,05
Análisis de carga viral	25	2,44	1,03	25	2,36	2,06	> 0,05
Recuento de linfocitos T CD4+	25	2,32	1,13	25	2,04	1,84	> 0,05
Serologías	25	1,76	2,44	25	1,28	2,19	> 0,05
Cultivos	25	0,16	0,47	25	0,16	0,55	> 0,05
Nº PCR	25	0,40	0,76	25	0,44	1,64	> 0,05
Test de resistencias	25	0,12	0,44	25	0,16	0,47	> 0,05
Radiografías	25	0,08	0,28	25	0,12	0,33	> 0,05
Ecografías	25	0,04	0,20	25	0,12	0,33	> 0,05
TACs	25	0,08	0,28	25	0,00	0,00	> 0,05
RMN	25	0,08	0,28	25	0,12	0,44	> 0,05
Consultas externas	25	1,76	3,04	25	1,24	3,03	> 0,05
Hospitalización medicina	25	0,00	0,00	25	0,00	0,00	-
Hospitalización UCI	25	0,00	0,00	25	0,00	0,00	-
Hospitalización Urgencias	25	0,12	0,33	25	0,08	0,28	> 0,05
Hospitalización Cirugía	25	0,00	0,00	25	0,56	1,96	-

## Resultados

Para la estrategia de optimización DRV QD no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los periodos pre- y post-simplificación ( $p > 0,05$ ) en el consumo de recursos sanitarios (Tabla 48).

**Tabla 48. Uso de recursos sanitarios en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo DRV QD.**

DRV QD							
Periodo de tiempo Eventos clínicos y recursos	Año pre- simplificación			Año post- simplificación			p-valor
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Nº de infecciones	38	0,13	0,34	38	0,11	0,31	> 0,05
Nº de neoplasias	38	0,00	0,00	38	0,03	0,16	> 0,05
Analíticas diferidas	38	2,53	1,69	38	2,58	2,20	> 0,05
Analíticas urgentes	38	0,16	0,61	38	0,58	2,93	> 0,05
Análisis de carga viral	38	2,37	1,70	38	2,53	2,10	> 0,05
Recuento de linfocitos T CD4+	38	2,34	1,46	38	2,26	1,80	> 0,05
Serologías	38	1,84	2,50	38	1,29	1,96	> 0,05
Cultivos	38	0,16	0,60	38	0,11	0,51	> 0,05
Nº PCR	38	0,32	0,74	38	0,21	0,62	> 0,05
Test de resistencias	38	0,18	0,46	38	0,26	0,69	> 0,05
Radiografías	38	0,08	0,27	38	0,05	0,23	> 0,05
Ecografías	38	0,08	0,27	38	0,21	0,70	> 0,05
TACs	38	0,11	0,51	38	0,05	0,32	> 0,05
RMN	38	0,03	0,16	38	0,00	0,00	> 0,05
Consultas externas	38	1,44	3,71	38	1,71	2,95	> 0,05
Hospitalización medicina	38	0,00	0,00	38	1,29	7,95	> 0,05
Hospitalización UCI	38	0,00	0,00	38	0,00	0,00	-
Hospitalización Urgencias	38	0,08	0,27	38	0,34	0,88	> 0,05
Hospitalización Cirugía	38	0,03	0,16	38	0,00	0,00	> 0,05

En los pacientes IP MT el número de análisis de la carga viral y de recuentos linfocitarios mostraron una tendencia al valores más elevados en el periodo post-simplificación respecto al periodo post-simplificación, mientras que el número de test de resistencia resultó más frecuentes tras la simplificación de la terapia en estos pacientes ( $p < 0,05$ ). En el resto de recursos sanitarios evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los periodos pre- y post-simplificación ( $p > 0,05$ ) (Tabla 49).

Tabla 49. Uso de recursos sanitarios en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo IP MT.

IP MT							
Periodo de tiempo Eventos clínicos y recursos	Año pre- simplificación			Año post- simplificación			p-valor
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Nº de infecciones	147	0,14	0,38	147	0,16	0,43	$> 0,05$
Nº de neoplasias	147	0,01	0,12	147	0,01	0,08	$> 0,05$
Analíticas diferidas	147	2,51	1,52	147	2,95	2,68	$> 0,05$
Analíticas urgentes	147	0,37	1,35	147	0,24	0,74	$> 0,05$
Análisis de carga viral	147	2,27	1,07	147	2,50	2,00	$> 0,05$
Recuento de linfocitos T CD4+	147	2,35	1,18	147	2,34	1,97	$> 0,05$
Serologías	147	1,37	2,09	147	1,45	2,39	$> 0,05$
Cultivos	147	0,11	0,44	147	0,22	0,83	$> 0,05$
Nº PCR	147	0,16	0,65	147	0,30	0,95	$> 0,05$
Test de resistencias	147	<b>0,05</b>	0,23	147	<b>0,16</b>	0,45	<b><math>&lt; 0,05</math></b>
Radiografías	147	0,11	0,44	147	0,07	.033	$> 0,05$
Ecografías	147	0,20	0,64	147	0,12	0,36	$> 0,05$
TACs	147	0,05	0,31	147	0,04	0,28	$> 0,05$
RMN	147	0,05	0,24	147	0,03	0,27	$> 0,05$
Consultas externas	147	1,48	3,01	147	1,48	3,51	$> 0,05$
Hospitalización medicina	147	0,40	2,38	147	0,08	0,99	$> 0,05$
Hospitalización UCI	147	0,00	0,00	147	0,00	0,00	$> 0,05$
Hospitalización Urgencias	147	0,11	0,41	147	0,11	0,42	$> 0,05$
Hospitalización Cirugía	147	0,14	1,25	147	0,12	0,82	$> 0,05$



## Resultados

En los pacientes IP NN el número de PCR's ( $p < 0,05$ ) y serologías ( $p < 0,05$ ) resultaron ser significativamente más frecuente tras la simplificación del tratamiento que en el año anterior. En el resto de recursos sanitarios evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los periodos pre- y post-simplificación ( $p > 0,05$ ). Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, observamos en esta cohorte de pacientes una media de hospitalizaciones en cirugía consistentemente más elevada en el periodo post-simplificación (Tabla 50).

**Tabla 50. Uso de recursos en los años previo y posterior a la simplificación para los pacientes del grupo IP NN.**

IP NN							
Periodo de tiempo Eventos clínicos y recursos	Año pre- simplificación			Año post- simplificación			p-valor
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Nº de infecciones	35	0,06	0,24	35	0,09	0,28	> 0,05
Nº de neoplasias	35	0,00	0,00	35	0,00	0,00	-
Analíticas diferidas	35	1,77	2,47	35	2,83	3,67	> 0,05
Analíticas urgentes	35	0,38	0,88	35	1,09	5,91	> 0,05
Análisis de carga viral	35	1,57	1,36	35	2,06	2,24	> 0,05
Recuento de linfocitos T CD4+	35	1,57	1,59	35	2,11	2,26	> 0,05
Serologías	35	<b>0,40</b>	1,26	35	<b>1,43</b>	2,51	<b>&lt; 0,05</b>
Cultivos	35	0,06	0,34	35	0,34	2,03	> 0,05
Nº PCR	35	<b>0,03</b>	0,17	35	<b>0,26</b>	0,66	<b>&lt; 0,05</b>
Test de resistencias	35	0,00	0,00	35	0,09	0,37	> 0,05
Consultas externas	35	0,03	0,17	35	0,03	0,17	> 0,05
Ecografías	35	0,03	0,17	35	0,09	0,37	> 0,05
TACs	35	0,00	0,00	35	0,00	0,00	-
RMN	35	0,00	0,00	35	0,00	0,00	-
Consultas externas	35	1,51	5,90	35	1,00	3,46	> 0,05
Hospitalización medicina	35	0,00	0,00	35	0,00	0,00	-
Hospitalización UCI	35	0,00	0,00	35	0,00	0,00	-
Hospitalización Urgencias	35	0,14	0,43	35	0,17	0,57	> 0,05
Hospitalización Cirugía	35	0,11	0,68	35	1,26	7,44	> 0,05

Los costes asociados a las pruebas diagnósticas y eventos clínicos se muestran en la tabla 51:

**Tabla 51. Costes asociados al consumo de recursos sanitarios.**

Tipo de recurso sanitario		Coste (€)
<b>Eventos clínicos</b>	Manejo de proceso infeccioso	3.763,92 €
	Manejo de neoplasia	4.798,95 €
<b>Pruebas y análisis</b>	Analíticas urgentes y diferidas	30,81 €
	Análisis de carga viral	79,00 €
	Determinación de linfocitos T CD4+	17,00 €
	Serología	15,00 €
	Cultivos	21,00 €
	PCR	41,00 €
	Test de resistencia	211,00 €
	Radiografía simple	18,37 €
	Ecografía	52,36 €
	TAC	199,00 €
	RMN	305,00 €
<b>Consultas externas</b>	Consultas externas	134,50 €
	Otra consulta externa VIH	109,63 €
<b>Hospitalización</b>	Medicina	421,15 €
	UCI	553,52 €
	Urgencias	291,05 €
	Cirugía	830,11 €

Entre los costes no farmacológicos sobresalen los asociados al manejo de infecciones o procesos neoplásicos, con valores que superan los 3.000 y los 4.000 € respectivamente. En cuantía económica les siguen los derivados de procesos de hospitalización y de radiodiagnóstico (RMN y TAC) (Tabla 51).

## Resultados

Los costes de los medicamentos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 52):

Tabla 52. Costes asociados al consumo de fármacos.

Fármacos y combinaciones de fármacos antirretrovirales	Coste por día (€)
ABACAVIR	3,62 €
ABACAVIR/LAMIVUDINA	10,72 €
ABACAVIR/LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA	7,86 €
ATAZANAVIR	14,72 €
DARUNAVIR 800 mg	14,72 €
DARUNAVIR 600 mg	21,99 €
DIDANOSINA	4,74 €
EFAVIRENZ	8,50 €
EFAVIRENZ/EMTRICITABINA/TENOFOVIR	20,62 €
EMTRICITABINA	4,73 €
EMTRICITABINA/TENOFOVIR	12,35 €
ENFUVIRTIDA	48,91 €
ESTAVUDINA	3,83 €
ETRAVIRINA	13,47 €
FOSAMPRENAVIR	11,60 €
LAMIVUDINA	2,03 €
LOPINAVIR/r	12,83 €
MARAVIROC	22,66 €
NEVIRAPINA	6,40 €
RALTEGRAVIR	14,71 €
RITONAVIR	0,72 €
SAQUINAVIR	11,19 €
TENOFOVIR	9,05 €
TIPRANAVIR	25,49 €
ZIDOVUDINA	0,73 €
ZIDOVUDINA/LAMIVUDINA	9,13 €
INDINAVIR	1,45 €

Los fármacos antirretrovirales de mayor importe económico son los que se usan habitualmente en rescate de pacientes que han fracasado a líneas de TARGA previas: enfuvirtide, maraviroc o tipranavir. La combinación efavirenz/emtricitabina/tenofovir se corresponde con la especialidad farmacéutica Atripla ® cuya forma de administración es la toma de un comprimido una vez al día.

#### 4.6.2.- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

El coste total anual por paciente asociado al periodo pre-simplificación y post-simplificación se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 53. Costes asociados al uso de recursos para el total de los pacientes.**

<b>Total pacientes</b>	<b>Tipo de recurso sanitario</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Periodo pre-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=245)	8.960,37 €	2.743,90 €
	Coste no farmacológico (n=245)	1.280,19 €	2.345,61 €
	Total	10.240,56 €	3.644,50 €
<b>Periodo post-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=245)	6.226,08 €	2.240,43 €
	Coste no farmacológico (n=245)	1.540,47 €	3.533,14 €
	Total	7.766,55 €	4.347,92 €

Los costes farmacológicos suponen la partida presupuestaria más importante en el tratamiento y seguimiento del paciente VIH. Estos costes oscilan desde alrededor del 90% en el periodo pre-simplificación hasta el 80% en el periodo post-simplificación (Tabla 53).

Las tablas desde la número 54 a la 57 muestran los resultados observados en cada grupo de pacientes de las distintas estrategias de simplificación:

- Tabla 54. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo 184V.
- Tabla 55. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo DRV QD.
- Tabla 56. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo IP MT.
- Tabla 57. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo IP NN.

## Resultados

**Tabla 54. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo 184V.**

<b>184V</b>	<b>Tipo de recurso sanitario</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Periodo pre-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=25)	11.286,22 €	4.796,22 €
	Coste no farmacológico (n=25)	1.438,17 €	2.744,62 €
	Total	12.724,39 €	5.563,26 €
<b>Periodo post-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=25)	9.058,66 €	2.315,03 €
	Coste no farmacológico (n=25)	1.213,05 €	2.159,22 €
	Total	10.271,71 €	3.134,52 €

Los costes farmacológicos asociados a la estrategia 184V suponen una reducción del 19,74% del periodo post respecto al periodo pre-simplificación (2.227,56 €), aunque el porcentaje de los costes farmacológicos sobre el total de los gastos se mantiene constante en los dos periodos. Esto fue debido a que los costes no farmacológicos disminuyeron en la misma proporción en el periodo post respecto al periodo pre-simplificación (Tabla 54).

**Tabla 55. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo DRV QD.**

<b>DRV QD</b>	<b>Tipo de recurso sanitario</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Periodo pre-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=38)	9.594,39 €	3.496,06 €
	Coste no farmacológico (n=38)	1.275,03 €	1.797,68 €
	Total	10.869,42 €	4.210,00 €
<b>Periodo post-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=38)	8.228,66 €	2.774,13 €
	Coste no farmacológico (n=38)	1.830,08 €	4.133,77 €
	Total	10.058,74 €	5.370,10 €

Hubo una reducción de 1.365,73 € en el coste de la terapia farmacológica en la estrategia DRV QD. Aunque esta reducción no repercutió en igual proporción en el coste total del tratamiento en ambos periodos, sólo apreciamos una disminución de 810,68 €, debido al aumento en los costes no farmacológicos durante el periodo post-simplificación (Tabla 55).

**Tabla 56. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo IP MT.**

IP MT	Tipo de recurso sanitario	Media	DE
<b>Periodo pre-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=147)	8.642,50 €	1.809,18 €
	Coste no farmacológico (n=147)	1.374,90 €	2.538,38 €
	Total	10.017,40 €	2.971,27 €
<b>Periodo post-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=147)	4.952,02 €	752,63 €
	Coste no farmacológico (n=147)	1.430,60 €	1.976,72 €
	Total	6.382,62 €	2.100,14 €

En la estrategia IP MT se aprecia un importante descenso en los costes asociados al tratamiento farmacológico (3.690,48 €), lo que supone una disminución de los costes asociados al tratamiento del paciente del 36,28%. No se apreciaron diferencias sustanciales en los costes no farmacológicos entre ambos periodos de estudio (Tabla 56).

**Tabla 57. Costes asociados al uso de recursos para los pacientes del grupo IP NN.**

IP NN	Tipo de recurso sanitario	Media	DE
<b>Periodo pre-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=35)	7.945,72 €	2.124,57 €
	Coste no farmacológico (n=35)	775,14 €	1.631,44 €
	Total	8.720,86 €	2.950,28 €
<b>Periodo post-simplificación</b>	Coste farmacológico (n=35)	7.379,65 €	1.631,72 €
	Coste no farmacológico (n=35)	1.921,37 €	7.109,47 €
	Total	9.301,02 €	7.564,26 €

## Resultados

---

La estrategia IP NN es la que menos diferencia muestra en cuanto a los costes del tratamiento farmacológico entre ambos periodos (566,07 €).

También fue la única que presenta un coste global de tratamiento de estos pacientes superior en el periodo post-simplificación al periodo pre-simplificación (580,16 €) (Tabla 57).

En consideración de estos datos y los expuestos anteriormente en la Tabla 39, los resultados del análisis coste-efectividad derivado del presente estudio se representan en la siguiente tabla 58.

Al analizar el total de pacientes incluidos en las cuatro estrategias de simplificación se observa un resultado en el estudio coste/efectividad favorable para la opción de simplificación de tratamiento (RCEI = 17.317,98 €).

Los resultados oscilan desde la estrategia IP MT que es la más coste/efectiva (RCEI = 26.683,99 €) a la estrategia IP NN.

En el caso de la estrategia de simplificación IP NN al no producirse ahorros y su eficacia ser inferior a la del TARGA se consideraría una estrategia terapéutica dominada (menos efectiva y más costosa) y por lo tanto menos coste-efectiva (Tabla 58).

Tabla 58. Resultados coste-efectividad.

Total de pacientes		
Coste incremental	2.474,00 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
Efectividad incremental (%)	14,30%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
Efectividad Incremental (NNT)	7	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN	17.317,98 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
184V		
Coste incremental	2.452,68 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
Efectividad incremental (%)	20,00%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
Efectividad Incremental (NNT)	5	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN	12.263,39 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
DRV QD		
Coste incremental	810,69 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
Efectividad incremental (%)	18,40%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
Efectividad Incremental (NNT)	5	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN	4.400,87 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
IP MT		
Coste incremental	3.634,77 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
Efectividad incremental (%)	12,20%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
Efectividad Incremental (NNT)	8	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN	29.683,99 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
IP NN		
Coste incremental	-580,16 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
Efectividad incremental (%)	14,30%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
Efectividad Incremental (NNT)	7	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN	<b>ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DOMINADA (Menos efectiva y más costosa)</b>	



### 4.6.3.- ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Para testar la sensibilidad de los resultados obtenidos en el presente análisis se decidió plantear varios escenarios alternativos al caso base:

#### 4.6.3a.- COSTES FARMACOLÓGICOS EXCLUSIVAMENTE

En el análisis de sensibilidad solo se tendrán en cuenta los costes farmacológicos. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 59).

Al analizar exclusivamente los costes farmacológicos se observa que las cuatro estrategias de simplificación muestran resultados favorables a la opción de simplificación de tratamiento, tanto cuando las analizamos conjuntamente (RCEI = 19.139,98 €), como analizando cada estrategia por separado. La que mejor RCEI presentó fue la estrategia IP MT con 30.138,89 € y la que peor resultado obtuvo fue IP NN con 3.962,50 € (Tabla 59):

**Tabla 59. Resultados coste-efectividad considerando únicamente costes farmacológicos.**

<b>Resultados coste-efectividad</b>		
<b>Total de pacientes</b>		
<b>Coste incremental</b>	2.734,28 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>Efectividad incremental (%)</b>	14,30%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
<b>Efectividad Incremental (NNT)</b>	7	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
<b>RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN</b>	19.139,98 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
<b>184V</b>		
<b>Coste incremental</b>	2.227,56 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>Efectividad incremental (%)</b>	20,00%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
<b>Efectividad Incremental (NNT)</b>	5	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
<b>RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN</b>	11.137,80 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
<b>DRV QD</b>		
<b>Coste incremental</b>	1.365,73 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>Efectividad incremental (%)</b>	18,40%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
<b>Efectividad Incremental (NNT)</b>	5	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
<b>RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN</b>	7.431,99 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
<b>IP MT</b>		
<b>Coste incremental</b>	3.690,48 €	Ahorro por paciente tratado con TS
<b>Efectividad incremental (%)</b>	12,20%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs TS
<b>Efectividad Incremental (NNT)</b>	8	Número de pacientes adicionales a tratar con TS para evitar un fracaso terapéutico
<b>RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN</b>	30.138,89 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA
<b>IP NN</b>		
<b>Coste incremental</b>	566,07 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>Efectividad incremental (%)</b>	14,30%	Diferencia en el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico TARGA vs Terapia Optimizada
<b>Efectividad Incremental (NNT)</b>	7	Número de pacientes adicionales a tratar con Terapia Optimizada para evitar un fracaso terapéutico
<b>RCEI TARGA vs SIMPLIFICACIÓN</b>	3.962,50 €	Coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con TARGA

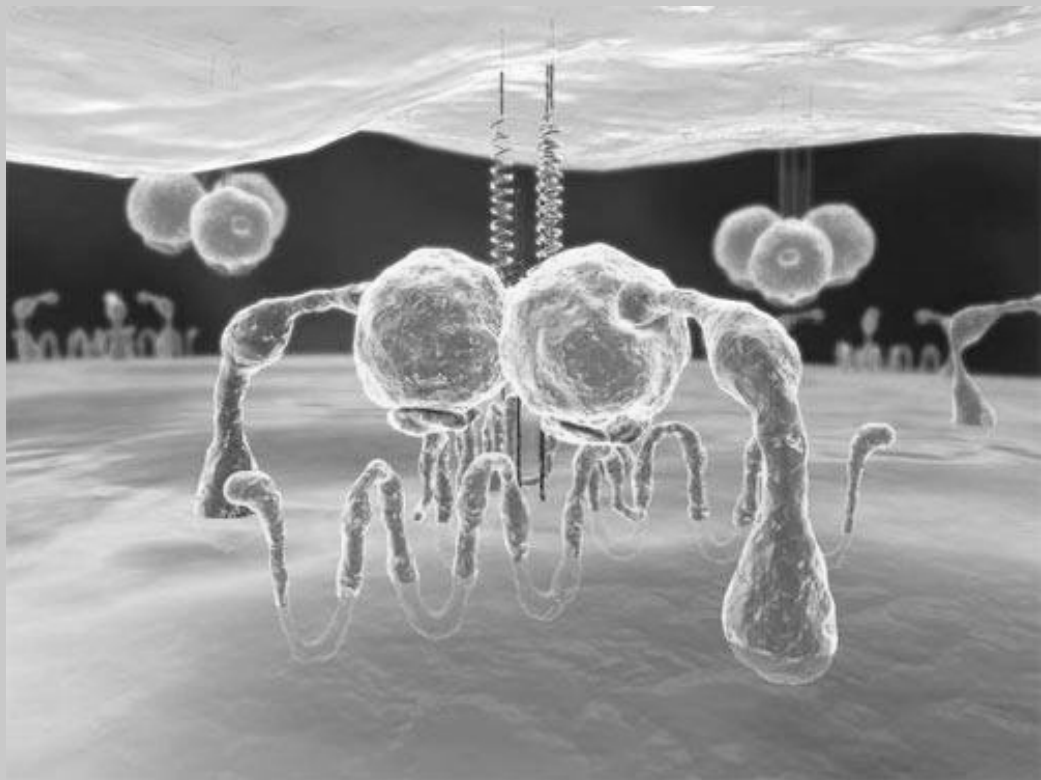
### 4.6.3b.- MINIMIZACIÓN DE COSTES EN PACIENTES CON ÉXITO EN LA SIMPLIFICACIÓN

Este escenario pretende recrear los ahorros que supondría tratar a estos pacientes con una terapia simplificada suponiendo una eficacia equivalente tanto para TARGA como para la terapia simplificada. Para ello, para realizar el análisis de costes y uso de recursos asociados se consideró únicamente a los pacientes que no fracasaron la simplificación.

Como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 60), en los pacientes en los que la estrategia de simplificación tiene éxito, la simplificación del TARGA conllevaría ahorros de entre 963,18 € anuales por paciente (para la estrategia de simplificación IP NN) y 3.839,76 € anuales por paciente (para la simplificación IP MT).

**Tabla 60. Resultados del análisis de minimización de costes asumiendo eficacia equivalente.**

<b>Resultados coste-efectividad</b>		
<b>Total de pacientes</b>		
<b>Efectividad incremental (%)</b>	0,00%	(premisa)
<b>Coste incremental</b>	2.919,63 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>184V</b>		
<b>Efectividad incremental (%)</b>	0,00%	(premisa)
<b>Coste incremental</b>	2.171,75 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>DRV QD</b>		
<b>Efectividad incremental (%)</b>	0,00%	(premisa)
<b>Coste incremental</b>	1.466,54 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>IP MT</b>		
<b>Efectividad incremental (%)</b>	0,00%	(premisa)
<b>Coste incremental</b>	3.839,76 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada
<b>IP NN</b>		
<b>Efectividad incremental (%)</b>	0,00%	(premisa)
<b>Coste incremental</b>	963,18 €	Ahorro por paciente tratado con Terapia Optimizada



## **5.- DISCUSIÓN**



## 5.- DISCUSIÓN

Desde los primeros casos de SIDA descritos en 1981, hemos asistido a una variación de las características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH. Actualmente para el tratamiento antirretroviral se dispone de múltiples alternativas de elevada eficacia para el control crónico de la infección por el virus. Cada una de las posibles alternativas presenta particularidades como las distintas combinaciones de fármacos, diferentes coformulaciones y pautas de tratamiento, así como un distinto perfil de reacciones adversas que pueden condicionar la adherencia al tratamiento, y como consecuencia el éxito o fracaso de la estrategia terapéutica.

Por otra parte los costes asociados al tratamiento antirretroviral se han visto notablemente incrementados por una creciente demanda en el consumo de fármacos, por la aparición de nuevos antirretrovirales y por las diferentes combinaciones y formulaciones que han ido apareciendo en el mercado.

Todos estos hechos han motivado la publicación de diversos estudios, en los que se ha comparado, desde el punto de vista farmacoterapéutico y económico, las diferentes alternativas de tratamiento<sup>113,114,115</sup>. Estos trabajos han contribuido al desarrollo y perfeccionamiento de técnicas de gestión y de evaluaciones farmacoeconómicas, que han intentado mejorar a través de la atención farmacéutica, la relación entre costes y eficacia en la farmacoterapia de VIH.

En España, disponemos de un gran número de fármacos antirretrovirales, que posibilitan diferentes estrategias terapéuticas, así como una mayor diversidad de criterios para su utilización. Sin embargo existen pocos trabajos, fuera de los ensayos clínicos controlados, en donde se analicen la efectividad y seguridad de estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral, en práctica clínica habitual.

El objetivo de la presente tesis doctoral es la evaluación de cuatro estrategias de optimización farmacológica mediante simplificación o sustitución de antirretrovirales, analizando la seguridad y efectividad de estas estrategias. Al mismo tiempo se ha pretendido evaluar los efectos de las mismas sobre la adherencia de los pacientes al tratamiento, así como la influencia sobre los costes y su relación con la efectividad, con el propósito de contribuir a la contención de los costes farmacológicos asociados a esta patología.

### 5.1.- CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para la consecución de nuestros objetivos se incluyeron en nuestro estudio 285 pacientes, que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Esta muestra representó casi una cuarta parte (22%) del total de pacientes VIH en tratamiento, seguidos por los Servicios de Medicina Interna y de Farmacia del Hospital Universitario La Paz. La muestra elegida cuenta con el aval de la gran experiencia del equipo clínico en estrategias de simplificación terapéutica y su incorporación a la práctica clínica habitual. Por otra parte es interesante resaltar que el reclutamiento de los pacientes, realizado de forma retrospectiva, no se produjo de forma homogénea entre todos los médicos implicados, y no todos los pacientes eran susceptibles de optimizar su tratamiento. En el presente estudio no se han contemplado, ni el tiempo dedicado por cada uno de los médicos ni su grado de motivación, procurando construir un escenario lo más parecido posible a la práctica clínica habitual.

Para evitar duplicidades y para garantizar resultados mutuamente excluyentes, hemos excluido del análisis a los pacientes a los que se les aplicó más de una estrategia de simplificación.

En el presente trabajo hemos revisado las historias clínicas de los pacientes en el periodo enero 2003 a junio 2012 de los pacientes incluidos en el estudio. La media de edad de los pacientes tratados, que estuvo comprendida entre 19 y 79

años, fue de  $44,93 \pm 0,54$  años. En el total de los pacientes incluidos los hombres representaron un porcentaje mayor que las mujeres (74,7% vs 25,3%). Estos datos están en concordancia con los publicados en la Encuesta Hospitalaria de pacientes VIH/SIDA del año 2010<sup>116</sup>, en donde la edad media de los pacientes fue de 44,4 años y el 71 % de los mismos eran hombres. Esta concordancia indica que la población de pacientes incluida en este estudio es representativa de la población infectada por VIH.

En nuestro estudio hemos analizado la variabilidad de estas características en función de la estrategia de optimización empleada, no habiéndose observado diferencias estadísticamente significativas para cualquiera de las estrategias evaluadas, lo que confirma la homogeneidad de la muestra.

La proporción de pacientes de raza caucásica fue algo más elevada (95,1%) que la obtenida en la Encuesta Hospitalaria de pacientes VIV/SIDA del año 2010. Este hecho podría explicarse ya que el 14 % de pacientes eran de procedencia extranjera, y con una raza no siempre coincidente con la mayoritaria de nuestro país. La explicación de la baja representación de otras razas en nuestra cohorte, puede deberse a que la media de seguimiento previo antes de la simplificación es de casi 11 años. Por otra parte, España fue uno de los países que más incrementó sus casos de nuevos diagnósticos de VIH en la década de los años 90, debido a una rápida propagación entre sus habitantes autóctonos usuarios de drogas de vía parenteral<sup>117</sup>.

Analizando la distribución de razas en función de las diferentes estrategias de simplificación se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia se observó fundamentalmente entre las estrategias de IP MT e IP NN. La primera incluía un 0,68% (1/147) de pacientes de raza diferente a la caucásica y la segunda un 17,14% (6/35). Existen muy pocos estudios en los que se relacionen diferentes respuestas al tratamiento en función de la raza de los pacientes; los trabajos revisados que evalúan esta relación concluyen que la diferencia en la respuesta al tratamiento, puede estar más relacionada con diferencias sociales o culturales, que con la raza de los



pacientes<sup>118</sup>. Por otra parte la baja proporción de pacientes con raza diferente a la caucásica, pensamos que no pudiera modificar de forma sustancial nuestros resultados.

En relación con la situación laboral de los pacientes incluidos en el presente trabajo la gran mayoría (81,22%) eran trabajadores en activo, lo que concuerda con lo publicado en la Encuesta Hospitalaria del año 2010 (74,9 %). El análisis de este parámetro por estrategias de optimización también mostró un porcentaje similar en cuanto a la situación laboral. Esta concordancia podría justificarse por la media de edad de los pacientes incluidos, ya que este rango de edad se corresponde de forma habitual con el periodo de actividad laboral en nuestro país.

En nuestra población de estudio, la vía de transmisión más frecuente (37,55%) fue compartir material de inyección entre adictos a drogas parenterales. Este dato se correlaciona con la frecuencia de coinfección por el VHC de la población incluida en el estudio, que supuso aproximadamente la mitad de la muestra (44,9 %). Ambas situaciones clínicas, vía de transmisión ADVP y coinfección por VHC se consideran predictores de mala respuesta inmunológica, clínica y virológica al tratamiento antirretroviral<sup>119,120,121</sup>. Las guías de tratamiento antirretroviral recomiendan iniciar el mismo en los pacientes coinfectados con independencia del recuento de linfocitos T CD4+ o carga viral del paciente, ya que esto se asocia con un mejor pronóstico global, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática<sup>33</sup>. Aunque el porcentaje de coinfección fue menor en los grupos de simplificación de DR QD (34,2 %) e IP NN (34,3 %), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las subpoblaciones del estudio ( $p > 0,05$ ).

La mejora en la seguridad de los tratamientos y la acumulación de datos que indican una mayor morbilidad por causas no relacionadas con el SIDA, en pacientes asintomáticos con menos de 350 linfocitos T CD4+/ $\mu$ L en diferentes

estudios observacionales<sup>122, 123, 124, 125</sup> aconsejan un inicio precoz del tratamiento antirretroviral.

En este sentido las recomendaciones de los paneles de expertos han evolucionado en los últimos años, desde la recomendación de iniciar tratamiento antirretroviral en pacientes con linfocitos T CD4+ < 200 células/ $\mu$ L en el año 2009, a las recomendaciones actuales de iniciar tratamiento antirretroviral con menos de 500 linfocitos T CD4+/ $\mu$ L.

Al inicio del tratamiento antirretroviral el 59,56 % de nuestros pacientes tenían un nadir de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/ $\mu$ L y un 75,51 % de los pacientes tenían una situación inmunológica o clínica definitoria de SIDA. Ambas variables no presentaron diferencias significativas cuando las analizamos entre las cohortes de pacientes, clasificados según su estrategia de optimización. Existe suficiente evidencia clínica que demuestra que la probabilidad de tener peor respuesta al tratamiento, está íntimamente relacionada con el retraso en el inicio del mismo, y con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200 células/ $\mu$ L. En este grupo de pacientes la progresión a SIDA o muerte fue significativamente mayor que en los pacientes que iniciaban el tratamiento precozmente<sup>126</sup>.

Las cuatro estrategias de optimización utilizadas conllevaban la simplificación posológica del esquema de tratamiento antirretroviral, bien disminuyendo el número de fármacos (IP MT o 184V) o bien disminuyendo la frecuencia de administración o el número de comprimidos (DRV QD y IP NN). Todas las estrategias de optimización estaban avaladas por algún estudio que demostrase su efectividad.

La estrategia de simplificación en la que antes se empezaron a incluir pacientes y la más mayoritaria fue la de simplificación a inhibidor de proteasa potenciado (IP MT). Esto podría justificarse porque es la estrategia más avalada por ensayos clínicos, y en la que tenía más experiencia nuestro grupo de trabajo. Asimismo es la que más interés, desde el punto de vista de ahorro económico

## Discusión

---

podría tener, ya que permite disminuir el número de fármacos de tres o más antirretrovirales a únicamente uno.

La inclusión mayoritaria de pacientes en la estrategia IP NN tiene lugar a partir del año 2007, esto fue debido a que a finales de este año se comercializó el fármaco Atripla®. Este es un fármaco que permite la administración de un único comprimido al día, ya que en su composición incluye tres principios activos emtricitabina/tenofovir/efevirenz (2 ITIAN y 1 ITINN). La disponibilidad de este fármaco permitía a los clínicos ofertar a los pacientes, en tratamiento con dos ITIAN y un IP, la posibilidad de simplificar su tratamiento a Atripla®, ya que se disminuía el número comprimidos y la frecuencia de administración a un menor coste.

La estrategia DRV QD fue la última en implementarse, incluyéndose pacientes en este grupo de tratamiento entre enero 2010 y junio 2011. Esto se debe a que darunavir fue incorporado a la Guía Farmacoterapéutica del hospital en 2010, y únicamente con las presentaciones de 400 mg y 600 mg ambas administradas cada 12 horas. Se demostró que la administración de darunavir a la dosis de 800 mg en una sola toma diaria resultaba igual de eficaz a la pauta de 600 mg cada 12 horas<sup>28</sup>.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron una media de casi 11 años de tratamiento con terapia antirretroviral antes de la implementación de la estrategia de simplificación. Concretamente el subgrupo de simplificación IP NN, presentó un tiempo medio de tratamiento con TARGA significativamente inferior al resto de subgrupos, aproximadamente seis años. Esto podría explicarse por el bajo número de pacientes reclutados en tres de los subgrupos (184V, DRV QD e IP NN). El grupo IP NN presentó un mayor número de pacientes de razas diferentes a la caucásica y una edad ligeramente inferior, lo que puede indicar que pueden ser variables afectadas por el azar. No consideramos que la diferencia de la variable correspondiente al tiempo medio de permanencia con TARGA previo a la optimización, pueda afectar a los resultados del estudio, ya que en el momento de la optimización todos los pacientes se encontraban en

una buena situación inmunológica y con carga viral indetectable durante el año previo a la simplificación.

El tiempo medio de permanencia en tratamiento con TARGA administrados está directamente relacionado con el número de líneas de tratamientos diferentes, hasta el momento de la simplificación. El número de líneas de tratamiento empleadas promedio fue de 5,84 para el total de pacientes. Al analizar esta variable se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo IP NN 3,26 líneas de tratamientos frente al resto de estrategias de optimización. Este subgrupo era el que menor tiempo de permanencia con tratamiento antirretroviral tenía hasta el momento de la simplificación. No consideramos que esta diferencia pueda afectar a los resultados, ya que era requisito indispensable que los pacientes tuviesen carga viral indetectable durante los doce meses previos a la simplificación de su tratamiento.

Si analizamos el tiempo medio de permanencia para cada una de las líneas de tratamiento, se aprecia que es similar en todos los grupos, alrededor de 2 años de permanencia en cada línea de tratamiento. Estos resultados están en consonancia con los aportados por otros autores<sup>127, 128, 129</sup>. En este sentido De la Torre J y col (2008)<sup>128</sup> describieron una mediana de durabilidad de la primera pauta de tratamiento de 1,5 años, aumentando a 2 años cuando se excluyen las simplificaciones e interrupciones estructuradas del tratamiento. Estos autores encuentran mayor durabilidad en las pautas con los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos y en pautas de menos de cinco comprimidos.

Cabe destacar que los grupos 184V y DRV QD fueron los que tuvieron mayor tiempo de tratamiento antirretroviral y menos permanencia media con cada línea de TARGA. Esto podría explicarse debido a que se incluyeron, en estos grupos, pacientes con una antigüedad de casi 12 años de tratamiento antirretroviral. Muchos de estos pacientes iniciaron su tratamiento en época anterior a la instauración del TARGA (año 1997) y las combinaciones de fármacos eran menos efectivas<sup>130,131</sup>, con un perfil más desfavorable de efectos adversos y una

mayor probabilidad de desarrollar resistencias a estos fármacos. Estos hechos limitaban la permanencia del tratamiento antirretroviral en la época anterior al TARGA.

Durante los doce meses previos a la simplificación se emplearon 55 pautas de fármacos diferentes que incluían combinaciones con 18 medicamentos antirretrovirales. La gran variabilidad de combinaciones de fármacos empleados, podría justificarse por el gran número de fármacos antirretrovirales disponibles, que permite utilizar los más adecuados para cada paciente en función de su perfil de toxicidad, y que hayan demostrado mayor eficacia para el control de la enfermedad.

### **5.2.- EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA SEGURIDAD**

La introducción de la terapia antirretroviral ha mejorado la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH en los países desarrollados <sup>132</sup>. Sin embargo, la cronicidad de los tratamientos antirretrovirales puede hacer que aparezcan con mayor frecuencia efectos secundarios a largo plazo, como la afectación hepática <sup>133, 134, 135</sup> o efectos cardiovasculares <sup>136</sup>. Desde hace tiempo se sabe que la elevación de las enzimas hepáticas es un efecto secundario potencial de la mayoría de agentes antirretrovirales utilizados, para el tratamiento de la infección por VIH <sup>137, 138</sup>.

En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de GOT, GPT y GGT o de bilirrubina entre las distintas estrategias de simplificación evaluadas.

Towner y col (2012) <sup>139</sup> pusieron de manifiesto que existe un riesgo elevado de alteración hepática para las personas infectadas por el VIH en todos los niveles de la inmunodeficiencia. Estos autores observaron un mayor riesgo para las

personas que no reciben tratamiento antirretroviral, y presentan un recuento de linfocitos T CD4+  $\leq 200$  células/ $\mu$ L, y un riesgo más bajo para pacientes en tratamiento antirretroviral con recuento de linfocitos T CD4+ superior a 500 células/ $\mu$ L. También observaron que el riesgo de hepatotoxicidad aumentaba cuando la carga viral era más elevada.

Se han descrito casos fatales de hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral, siendo la elevación de enzimas hepáticas una causa frecuente de suspensión del tratamiento antirretroviral<sup>140, 141</sup>.

En nuestro estudio no se observó de forma global una variación significativa de los parámetros analizados del perfil hepático tras la optimización de la terapia antirretroviral. Sin embargo, en la estrategia de optimización IP NN se apreció un incremento de las enzimas hepáticas, que resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para la GOT. Este hecho puede justificarse, ya que la optimización en este grupo consistía en la sustitución de un fármaco inhibidor de proteasa por un fármaco inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos. La hepatotoxicidad es el efecto adverso de grupo más específico de este grupo de fármacos, si bien su intensidad suele ser leve o moderada y son raros los casos de hepatitis sintomática<sup>142, 143</sup>. Los IP y otras familias de fármacos tienen tasas de hepatotoxicidad más reducidas que los no nucleósidos<sup>144</sup>.

No se conoce con seguridad las causas de lesión hepática inducida por los fármacos antirretrovirales. Es probable que múltiples vías patogénicas concurren simultáneamente en algunos pacientes, siendo difícil identificar los mecanismos exactos involucrados en el desarrollo de la hepatotoxicidad. La toxicidad mitocondrial resultante de utilizar los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, y las reacciones de hipersensibilidad inducida por los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, se especula que pudieran ser mecanismos desencadenantes de fenómenos de hepatotoxicidad. Sin embargo, parece claro que los inhibidores de la proteasa inducen directamente la lesión hepática<sup>145, 146</sup>.

## Discusión

---

Se puede observar una tendencia de valores elevados en el grupo de optimización 184V (GOT= 42,92; GTP= 49,13 y GGT= 69,52), esto pudiera explicarse porque también es el grupo en el que existe mayor porcentaje de pacientes coinfectados con VHC (56%). La presencia de la co-infección por el VHC es un factor de riesgo que aumenta de 2 a 10 veces la posibilidad de desarrollar elevación de las enzimas hepáticas y de daño hepático<sup>147, 148</sup>.

Diversos autores han descrito hiperlipidemias tras el inicio del tratamiento antirretroviral de alta eficacia<sup>149</sup>. Se ha demostrado que el aumento de la exposición a inhibidores de la proteasa se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio, un hallazgo que se explica en parte por la dislipemia<sup>150</sup>.

Al poco tiempo de la introducción de los inhibidores de la proteasa dentro de los regímenes de tratamientos de la terapia antirretroviral de alta eficacia, se encontraron numerosos informes de cambios en el perfil de lípidos séricos moderados o fuertes, así como otras alteraciones metabólicas<sup>151, 152, 153</sup>. El nivel máximo de lipemia se alcanza a los dos años de iniciar el tratamiento y este aumento se mantiene en el tiempo, mientras permanece el tratamiento antirretroviral<sup>154, 155</sup>. Sin embargo, a diferencia de los IP, el uso de otros grupos de fármacos antirretrovirales, como es el caso de los inhibidores de transcriptasa análogos de nucleósidos, no se ha asociado con cambios significativos en los lípidos séricos normales.

En los pacientes incluidos en nuestro estudio se encuentra aumentados únicamente los niveles de triglicéridos. Al evaluar los niveles de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL apreciamos que se encuentran en rango de normalidad, a pesar de llevar mucho tiempo con tratamiento antirretroviral. Al analizar la influencia de los tratamientos antirretrovirales en los dos periodos de estudio, pre y post-simplificación, tampoco observamos modificaciones importantes en los valores de lípidos séricos. Podemos destacar la reducción estadísticamente significativa de los valores de triglicéridos en el grupo DRV QD durante el periodo post-simplificación, esta reducción puede deberse a disminuir

la cantidad total diaria administrada de darunavir (de 1200 mg a 800 mg), lo que ha sido confirmado por otros autores<sup>156, 157</sup>.

Estos datos, que a priori contradicen la evidencia de que la mayoría de fármacos antirretrovirales inducen toxicidad lipídica, podrían estar enmascarados por el hecho de que los pacientes pudieran estar en tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Al tratarse de un estudio retrospectivo y no figurar las dispensaciones de este grupo de fármacos en los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, al no ser fármacos de Uso Hospitalaria, no nos fue posible valorar este dato.

Analizando el resto de variables clínicas estudiadas, recuento de linfocitos T CD4+, glucemia, hemoglobina, recuento plaquetario e INR, no encontramos ninguna alteración en las mismas al inicio del periodo de estudio, ni hubo modificación de las mismas, salvo en el recuento de linfocitos T CD4+. En el periodo post-simplificación hubo un aumento, estadísticamente significativo, en el recuento de linfocitos T CD4+ inferior al que se observó en el periodo pre-simplificación. Este hecho puede deberse a que hubo mayor número de fracasos virológicos durante el periodo pre-simplificación, lo que posiblemente originó una disminución en el recuento linfocitario de los pacientes que fracasaron a la estrategia de optimización.

### **5.3.- EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA EFECTIVIDAD**

La optimización de tratamiento tiene como objetivo ofrecer las mejores combinaciones posibles de medicamentos antirretrovirales a las poblaciones afectadas. El valor de las intervenciones recomendadas es analizado por su seguridad, eficacia a largo plazo, tolerabilidad, adherencia, y comodidad para el paciente.



Para medir la efectividad de la estrategia de simplificación hemos recogido el porcentaje de pacientes, a los que se les aplicó una estrategia de simplificación, que al finalizar el estudio presentaban carga viral indetectable (CV<50 copias/mL). Esta variable de eficacia clínica es la variable principal empleada en la mayoría de los ensayos clínicos<sup>158</sup>, en los que se evalúan la eficacia del tratamiento antirretroviral, y es la recomendada por las principales agencias reguladoras<sup>159, 160</sup>.

Según el diseño del estudio en el que cada paciente actuó como su propio control, partimos de una efectividad en el periodo preintervención del 100%, si algún paciente hubiese presentado un fracaso terapéutico, bien debido a rebote virológico o por modificación de su pauta antirretroviral, no hubiese sido candidato a la simplificación de tratamiento, al no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Así mismo, hemos considerado cualquier modificación en la pauta posológica o cambio de terapia antirretroviral en el periodo post-intervención, como fracaso terapéutico.

Al final del estudio la gran mayoría (89,8 %) de los pacientes presentaban carga viral indetectable. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas de la efectividad entre las distintas estrategias de simplificación, aunque tuvieron mejores valores las estrategias IP NN e IP MT (91,4% y 91,6%) respecto a las estrategias 184V y DRV QD (88% y 84,2% respectivamente). Estos resultados son similares a los publicados en ensayos clínicos controlados<sup>33</sup>. Este porcentaje de pacientes con carga viral indetectable puede explicarse dado que, en nuestro caso, se trata de una muestra de pacientes controlada, con cargas virales indetectables durante al menos el año previo y con una buena situación inmunológica.

En nuestra cohorte, el fracaso viral sólo fue el motivo de un 10,2% de los cambios del tratamiento de simplificación. 23 pacientes (9,4%) sufrieron una modificación en su tratamiento, bien por motivos de ineffectividad clínica o por intolerabilidad, inconveniencia del tratamiento simplificado.

Considerando conjuntamente los dos criterios que hemos definido como fracaso terapéutico: rebote virológico y modificación de la pauta posológica por cualquier motivo, 35 pacientes del total de nuestra cohorte (14,3%) presentaron fracaso terapéutico, durante el año siguiente a la simplificación del tratamiento antirretroviral. De nuevo no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las distintas estrategias de simplificación. El rango de efectividad clínica osciló entre el 88,8% del grupo IP MT y el 80% del grupo 184V.

La efectividad de nuestra cohorte muestra coherencia con la eficacia de ensayos clínicos con antirretrovirales utilizados mayoritariamente en nuestro entorno. En el trabajo de Blasco y col (2013)<sup>161</sup>, en el que se elabora un modelo farmacoeconómico con el fin de valorar los costes y la eficiencia de iniciar pautas consideradas preferentes por el grupo GESIDA<sup>162</sup>, la eficacia de los ensayos clínicos evaluados oscila entre el 66% de ABC/3TC+LPV/r y 86% de TDF/FTC+RAL.

El tiempo medio hasta el fracaso terapéutico oscila alrededor de seis meses, en las cuatro estrategias de optimización. Consideramos que en el resultado de esta variable pueda haber actuado como factor de confusión, la rutina empleada en la práctica clínica habitual de citar al paciente cada seis meses. Es posible que haya sido en las visitas programadas de seguimiento cuando se hayan detectado la mayoría de los fracasos terapéuticos.

Son muy pocos los estudios en los que evalúen la efectividad de tratamientos antirretrovirales en la práctica clínica diaria. La mayoría de ellos miden la durabilidad de los tratamientos y los motivos de cambio de las pautas de antirretrovirales utilizadas. El grupo VIH VIR+<sup>163</sup>, en un estudio epidemiológico retrospectivo llevado a cabo en diez hospitales españoles, encontraron una duración de 560, 360, 330 y 202 días para las líneas de tratamiento primera, segunda, tercera y cuarta respectivamente. En este estudio el cambio de tratamiento debido al fracaso virológico supuso el 20% de todas las modificaciones de tratamiento.

## Discusión

---

En el estudio de Gratacós y col (2006)<sup>164</sup>, en el que siguieron a 518 pacientes naive, encuentran que la probabilidad de continuar con el mismo tratamiento es del 75% a los 114 días, del 50% a los 427 y del 25% a los 890 días. En este estudio el cambio de tratamiento debido al fracaso viral fue la segunda causa de cambio de tratamiento.

No hemos encontrado ningún trabajo en el que se evalúe la efectividad del tratamiento antirretroviral en la práctica clínica habitual y que se utilice como variable principal el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a las 48 semanas (variable utilizada mayoritariamente en los ensayos clínicos pivotaes).

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no controlado y sin randomización previa, hemos analizado variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes como posibles factores de confusión, de riesgo o protección frente al éxito virológico. Entre las variables estudiadas, únicamente se podrían relacionar con la efectividad de las estrategias de optimización: la edad de los pacientes y los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

Aunque el envejecimiento de la población infectada por VIH es un hecho que preocupa, todavía está por demostrar que afecte a la eficacia del tratamiento antirretroviral. Algunos autores postulan que el envejecimiento de los pacientes VIH podría afectar a patrones cognitivos del paciente o a una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos, lo que provocaría una disminución en su adherencia al tratamiento y por tanto una disminución de la eficacia del mismo.

No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica del efecto de los niveles de colesterol sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, algunos autores han sugerido que el tratamiento con estatinas podría inhibir la entrada del virus VIH en sus células diana<sup>165, 166</sup>, pudiendo tener por tanto este grupo de fármacos un efecto directo anti-VIH. Al ser un estudio retrospectivo no hemos considerado cuantificar el número de pacientes en tratamiento con estatinas, pero dado que la concentración media de colesterol total de nuestra

cohorte era de 203,47 (100,00 a 451,00) podemos suponer que un porcentaje importante de pacientes estaría en tratamiento con fármacos hipolipemientes.

No obstante dado que el valor de ambas hazard ratio son muy próximas a 1 (1,061 para la edad y 0,979 para los niveles de LDL colesterol), no parece existir una discriminación clínicamente relevante entre los pacientes de mayor edad o niveles LDL colesterol elevados en cuanto a la probabilidad de éxito o fracaso de la estrategia de simplificación.

### **5.4.- EFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA ADHERENCIA**

Al analizar la adherencia al tratamiento de forma global, observamos que nuestros pacientes presentaban una adherencia media superior al 90%, tanto en el periodo presimplificación como postsimplificación. En este sentido no se encuentran diferencias entre las cuatro estrategias realizadas. Nuestros valores de adherencia se encuentran por encima de lo demostrado por otros autores en estudios observacionales tanto en España<sup>167</sup>, como en otros países<sup>168, 169, 170</sup>.

Esta buena adherencia al tratamiento podría justificarse porque uno de los requisitos de los pacientes incluidos en nuestro estudio, era haber tenido cargas virales indetectables, durante los doce meses previos a la fecha de implementación de cualquiera de las cuatro estrategias de optimización estudiadas.

Esta premisa posiblemente condicionó una selección de pacientes con buena adherencia al tratamiento. En este sentido, se ha demostrado una correlación directa entre buenos niveles de adherencia al tratamiento antirretroviral y la menor frecuencia de fracasos virales<sup>171, 172, 173</sup>.

Tampoco observamos diferencias en los valores de adherencia en ninguna de las cuatro estrategias de optimización, comparando los periodos pre y post-

simplificación. El mantenimiento de la adherencia tras la simplificación farmacológica probablemente constituyó un factor favorable para el elevado nivel de efectividad observado, durante el periodo posterior a la implantación de las estrategias de simplificación.

### **5.5.- EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN**

Desde el inicio de la instauración del TARGA como terapia de referencia para el tratamiento del VIH, se realizaron estudios farmacoeconómicos en esta patología<sup>174, 175</sup>. Desde este momento, el TARGA se perfiló como una de las estrategias terapéuticas más coste efectivas<sup>176</sup>, permitiendo que la población infectada por VIH se aproximase en cuanto a su esperanza y calidad de vida a la población general<sup>28,177</sup>. Encontrar los mejores tratamientos posibles, a un coste que permita universalizar el acceso a los fármacos antirretrovirales, representa la meta común de la práctica clínica y la salud pública. Este hecho constituye el objetivo prioritario de la optimización del tratamiento en la terapia del VIH.

Inicialmente la mayoría de los estudios farmacoeconómicos se basaban en datos de eficacia de ensayos clínicos publicados<sup>178, 179</sup>. Esta tendencia se mantiene actualmente en los estudios realizados dada la dificultad de conseguir grupos comparadores homogéneos, sin la influencia de sesgos.

Así mismo, las estrategias de inducción-mantenimiento de la terapia antirretroviral, fueron planteadas precozmente tras la instauración del TARGA como principal opción terapéutica, en el paciente con infección por VIH. Estas estrategias pueden ser diferenciadas como la utilización de fármacos antirretrovirales en dos esquemas distintos, aplicados de forma secuencial y consecutivamente:

- a) Fase de inducción: Esta fase, coincidente con el inicio del tratamiento antirretroviral, tiene como objetivo la consecución de una respuesta

virológica que muestre una carga viral plasmática indetectable, minimizando el riesgo de resistencias y favoreciendo una rápida reconstitución del sistema inmune.

- b) Fase de mantenimiento: Una vez concluida la fase anterior, se modifica el tratamiento antirretroviral, simplificándolo mediante la reducción del mismo a dos o, preferiblemente, un único fármaco, pero manteniendo la respuesta virológica, inmunológica y clínica.

Las primeras experiencias publicadas basadas en una estrategia de inducción-mantenimiento tuvieron unos resultados desfavorables<sup>180, 181, 182, 183</sup>, posiblemente debido a que los fármacos antirretrovirales utilizados no mostraron una elevada eficacia.

Actualmente existe la posibilidad de utilizar una gran variedad de combinaciones de fármacos antirretrovirales. Cada una de las posibles alternativas terapéuticas, además de los costes directos de estas combinaciones tiene características propias, como el diferente perfil de reacciones adversas y otros factores ligados al seguimiento farmacoterapéutico, que podrían requerir un consumo diferente de recursos.

Beck y col (2001)<sup>184</sup> publicaron un artículo de revisión en el periodo 1981-1999 analizando bases de datos de publicaciones científicas, sobre análisis de costes en infección VIH y/o SIDA que cumplieran una serie de criterios metodológicos y de calidad. Estas publicaciones incluían análisis de estimación de costes directos e indirectos y otros que evaluaban el impacto de la infección VIH en la productividad laboral. Sin embargo, las principales conclusiones de la revisión fueron que sólo parece existir evidencia sólida de costes directos en países desarrollados, estableciéndose la necesidad de implantar estrategias de imputación tanto de costes directos como indirectos en el tratamiento de esta enfermedad.

La mayoría de estos estudios se elaboran con datos de eficacia recogida en ensayos clínicos. En este sentido se suelen estudiar estrategias de tratamiento

con tres o más fármacos activos y/o aplicados sobre pacientes naive<sup>185, 186, 187, 188</sup>.

En nuestro estudio hemos abordado no solo los costes directos imputados al tratamiento antirretroviral, sino también aquellos derivados del seguimiento clínico del paciente. En este sentido, nuestro trabajo constituye un estudio pionero ya que se trata de una evaluación coste/efectividad de estrategias de optimización, realizado en condiciones de práctica clínica habitual e incluyendo pacientes previamente tratados.

Nuestros resultados muestran que tras la simplificación no se incrementan los procesos indicativos de fracasos terapéuticos como pueden ser: el número de ingresos hospitalarios, los procesos infecciosos, las neoplasias asociados a la infección VIH o las pruebas de diagnóstico radiológicas.

Sin embargo, hemos observado un número mayor de analíticas, de recuentos de linfocitos T CD4+ y de cargas virales durante el periodo posterior a la simplificación. Esto nos sugiere que una vez realizada la simplificación se les haya hecho un seguimiento más intenso a estos pacientes, con el objetivo de identificar precozmente posibles fracasos o intolerancias al nuevo esquema de tratamiento. Esta circunstancia no constituye una situación excepcional, ya que puede suceder con cualquier cambio en el tratamiento antirretroviral de los pacientes con infección VIH.

De la misma manera los tests de resistencias realizados durante el periodo posterior a la simplificación resultaron significativamente más elevados respecto al periodo pre-simplificación. Esto fue debido a que durante el periodo post-simplificación se detectaron fracasos virológicos a la terapia simplificada. En estos casos las guías de tratamiento recomiendan hacer test de resistencias, con el fin de identificar posibles mutaciones que condicionen resistencia terapéutica a los fármacos empleados.

Los costes del tratamiento antirretroviral se han incrementado, en el Hospital Universitario La Paz, en 3,7 millones de euros (incremento del 45 %) desde el año 2004 al 2012.

El análisis de nuestros resultados mostró un ahorro global de costes superior al 25% del periodo posterior a la simplificación respecto al periodo anterior. Esto implicó un ahorro por paciente de 2.734 € al año. El coste del tratamiento farmacológico supuso la mayor contribución al coste del tratamiento y cuidados del paciente, pasando de un 87,50% del coste total en el periodo pre-simplificación a un 80,17% en el periodo post-simplificación. Este dato está en consonancia con lo publicado por otros autores<sup>189, 190, 191, 192</sup>.

Tras la aplicación de las estrategias de simplificación observamos, que se incrementaron ligeramente los costes no farmacológicos en el periodo posterior a la simplificación. Esta diferencia de costes por paciente (260 €) es muy poco significativa frente al ahorro farmacológico (2.734 €), que neutraliza el incremento de costes no farmacológicos por paciente y año. Analizando de forma pormenorizada cada estrategia de optimización, la que mayor ahorro supuso fue la IP MT (estrategia que consistía en pasar de una terapia con tres fármacos antirretrovirales: 2 ITIAN + 1 IP/r al mantenimiento en monoterapia con sólo el IP/r). Esta simplificación se tradujo en un ahorro de 3.690 € por paciente y año. La estrategia de simplificación 184V, que consistió en la retirada 3TC o FTC en los pacientes que presentaban la mutación M184V, también supuso un ahorro significativo de 2.227 € por paciente y año.

Las dos estrategias de simplificación que supusieron un menor ahorro fueron la DRV QD, consistente en cambiar la pauta de tratamiento con DRV de 600 mg/12 h a 800 mg/24 h, y la IP NN, que sustituye un esquema terapéutico de 2 ITIAN + 1 IP por 2 ITIAN + 1 ITINN, con una reducción del coste por paciente de 1.365 € y 566 € al año, respectivamente.

Uno de los parámetros utilizados frecuentemente en los estudios farmacoeconómicos es el Ratio Coste Efectividad Incremental (RCEI), que



## Discusión

---

resulta del cociente de las diferencias de los costes de las dos alternativas estudiadas entre la diferencia de sus efectividades. Sus resultados se expresan como el coste extra por unidad de beneficio adicional, conseguido con la terapia estandar respecto a la alternativa.

Analizando conjuntamente los resultados de nuestro estudio, se observa que en las cuatro estrategias de simplificación este Ratio Coste Efectividad Incremental alcanzó una disminución de costes de más de 17.000 € favorable a la estrategia de simplificación. Este valor sería el coste adicional que supone evitar un fracaso terapéutico tratando con una terapia no simplificada. Este ahorro es achacable a la simplificación farmacológica de los tratamientos antirretrovirales, a pesar de obtener un fracaso terapéutico en el 14% de los pacientes.

A través del cálculo del RCEI se estimó que para evitar un fracaso terapéutico, se necesitaría invertir 12.263,39 € en la estrategia 184V, 4.400,87 € en la DRV QD y 29.683,99 € en la IP MT, adicionales en la terapia no optimizada, considerando el uso de recursos sanitarios asociados al manejo de estos pacientes además del coste farmacológico. Con la estrategia IP NN no obtuvimos resultados positivos, siendo en este caso una estrategia terapéutica dominada (menos eficaz y más costosa). Esto hecho podrá justificarse en parte por los elevados costes asociados a las pruebas diagnósticas y de monitorización: 775,14 € en el periodo pre-simplificación y 1.921,37 € del periodo post-simplificación (1.146,23 € de incremento medio por paciente).

Según el diseño de nuestro estudio, hemos realizado dos análisis de sensibilidad para comprobar la robustez de nuestros resultados. Cuando se consideraron únicamente costes farmacológicos, el coste adicional sería de 11.137,80 € (184V), 7.413,99 € (DRV QD), 30.138,89 € (IP MT) y 3.962,50 € (IP NN). Si únicamente tenemos en cuenta los costes farmacológicos, los valores del RCEI se mantienen favorables para la simplificación, considerando todas las estrategias en su conjunto y de forma independiente para cada una de las cuatro simplificaciones aplicadas, incluyendo la del grupo IP NN.

Si asumimos igual efectividad tanto para TARGA como para las estrategias de simplificación, y aplicando un estudio de minimización de costes, los resultados serían favorables para las estrategias de simplificación, tanto si se analizan todos los pacientes en conjunto (2.919,63 € de ahorro por paciente), como para cada una de las cuatro estrategias de simplificación (2.171, 75 € para 184V, 1.466,54 € para DRV QD, 3.839,76 € para IP MT y 963,18 € para el grupo IP NN).

El análisis de sensibilidad nos muestra la fortaleza de nuestros resultados cuando consideramos en conjunto todas las estrategias de simplificación, y cuando se analizan las estrategias 184V, DRV QD e IP MT por separado. En el caso de la estrategia IP NN nuestros resultados no son concluyentes, ya que el resultado cambia de signo al hacer el RCEI o cuando consideramos únicamente los costes de la terapia farmacológica. Este efecto también se produce si consideramos la misma efectividad en los periodos pre y post-simplificación.

Analizando en conjunto los resultados obtenidos, podemos aportar los siguientes datos:

- Nuestro estudio constituye el primer estudio coste/efectividad en el que se evalúan diferentes estrategias de optimización de tratamiento antirretroviral en pacientes previamente tratados y en condiciones de práctica clínica habitual.
- Los resultados observados por este trabajo se muestran sumamente interesantes tras el análisis global de los mismos, pudiendo afirmar que las estrategias de simplificación empleadas se han mostrado seguras, permiten mantener altos niveles de adherencia al tratamiento en los pacientes optimizados, tienen una alta efectividad y permiten reducir los costes asociados a la terapia antirretroviral.

A la vista de estos resultados sería muy interesante el establecimiento de estrategias que permitan la evaluación en términos de coste a largo plazo y durante toda la vida del paciente, de regímenes de tratamiento de gran potencia antiviral, con un buen perfil de seguridad a largo plazo, elevada adherencia al

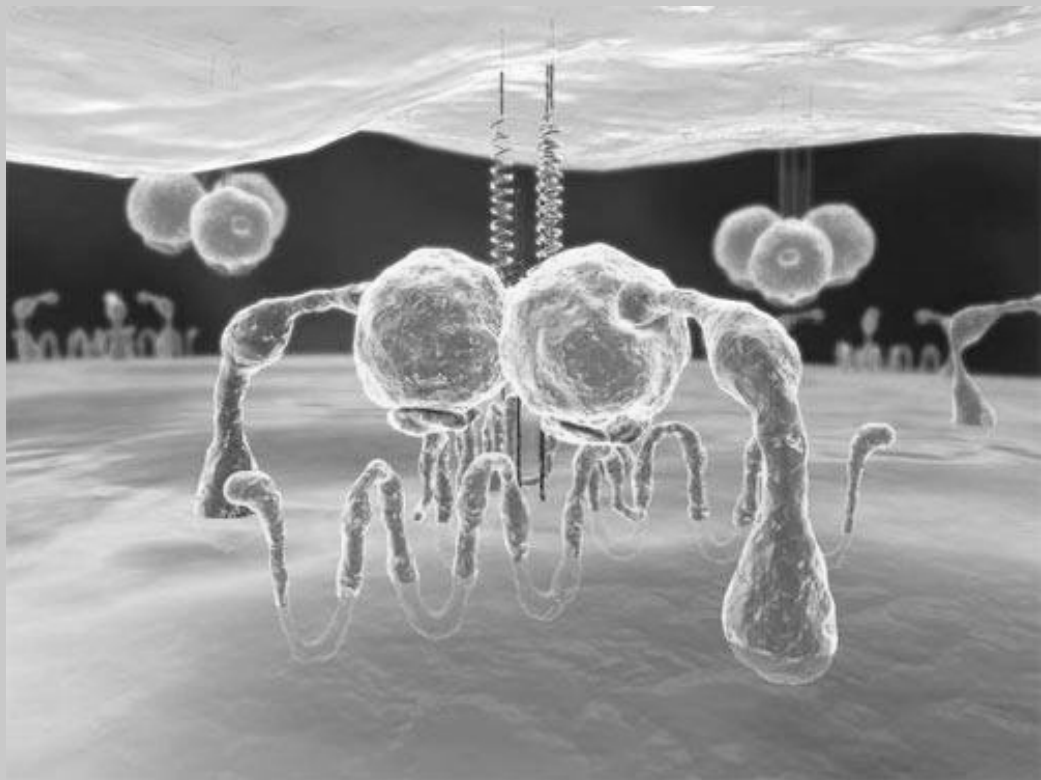
## Discusión

---

tratamiento y baja tasa de resistencias antivirales. La rentabilidad de las nuevas estrategias de optimización, deberían ser evaluadas mediante el análisis de costes directos e indirectos, y en el marco de la práctica clínica habitual.

En este contexto sería aconsejable el diseño de estudios farmacoeconómicos que evalúen la optimización de tratamientos tras la sustitución de medicamentos originales por genéricos.

Por este motivo, nuestro grupo de investigación continua trabajando, mediante la aplicación de la metodología utilizada, para la evaluación de novedosas estrategias de optimización terapéuticas. Este reto se presenta con un máximo interés ante la incipiente llegada de nuevos medicamentos genéricos al arsenal terapéutico del tratamiento del VIH.



## **6.- CONCLUSIONES**



## 6.- CONCLUSIONES

1ª.- La población de pacientes seleccionados para la realización de este estudio constituyó una muestra representativa de pacientes adultos, infectados por VIH, con carga viral indetectable y clínicamente estables, de la población habitual en seguimiento por los Servicios de Medicina Interna y de Farmacia del Hospital Universitario La Paz.

2ª.- La aplicación de las cuatro estrategias de optimización (184V, IP MT DRV QD e IP NN) de forma global, mostraron un perfil de seguridad similar al periodo pre-simplificación. En este sentido esta seguridad se vio avalada por la normalidad en las variables analizadas de los parámetros hepáticos, perfil lipídico y hematológico. Sin embargo, la estrategia de simplificación IP NN se observó un incremento estadísticamente significativo, pero poco relevante desde el punto de vista clínico, de la enzima hepática GOT.

3ª.- Las estrategias de optimización utilizadas mostraron una efectividad global superior al 85%. La estrategia IP MT presentó los mejores resultados de efectividad, mientras que la estrategia IP NN resultó la menos efectiva. Este grado de efectividad se vio relacionado tanto con un escaso rebote virológico, como con un bajo porcentaje de modificaciones de la pauta terapéutica, durante el año siguiente a la simplificación del tratamiento antirretroviral.

4ª.- Las estrategias de simplificación no mostraron diferencias sobre la adherencia al tratamiento entre el periodo pre y post simplificación. Todos los pacientes presentaron una adherencia superior al 90%, considerada como nivel mínimo para garantizar la efectividad de los tratamientos antirretrovirales.

5ª.- La implantación de las estrategias de optimización supusieron en su conjunto, un ahorro de costes directos de un 25% respecto al periodo previo a la simplificación. El coste del tratamiento farmacológico fue el factor más influyente

## Conclusiones

---

en la disminución de los costes directos. La estrategia IP MT fue la que resultó más coste efectiva con un ahorro superior a los 3.600 € por paciente y año. Por el contrario la aplicación de la estrategia IP NN dio lugar a un incremento de costes respecto al periodo anterior a la simplificación.

6ª.- El ratio coste efectividad incremental fue favorable a la implementación de las cuatro estrategias de simplificación, alcanzándose una disminución de costes mayor de 17.000 €. El análisis coste/efectividad individualizado de cada una de las estrategias resultó desfavorable para la estrategia IP NN.

## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1425-31.

2 Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.

<sup>3</sup> Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):506-8.

<sup>4</sup> Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. Human Immunodeficiency Viruses. *Science* 1986; 232: 697.

<sup>5</sup> Switzer WM, Garcia AD, Yang C, Wright A, Kalish ML, Folks TM, et al. Coinfection with HIV-1 and simian foamy virus in West Central Africans. *J Infect Dis*. 2008;197:1389–93.

<sup>6</sup> Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet*. 1982 Mar 6;1(8271):572.

<sup>7</sup> Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):58–65

<sup>8</sup> Prince PD<sup>1</sup>, Matser A, van Tienen C, Whittle HC, Schim van der Loeff MF. Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014 Feb 20;28(4):549-58.

<sup>9</sup> De Cock KM<sup>1</sup>, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadio J, Maran M, Brattegaard K, Vetter KM, Doorly R, Gayle HD. Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA*. 1993 Nov 3;270(17):2083-6.

<sup>10</sup> Treviño A, Soriano V. Situación actual de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 y el Virus linfotrópico de células T humano en España. *Enferm InfeccMicrobiolClin*.2010;28(7):442–445.

<sup>11</sup> Phair JP, Murphy RL. Patogenia de la infección por VIH. En: Actualización diagnóstica y terapéutica en las infecciones por VIH/SIDA. Barcelona: DOYMA, 1999; 7-14.



## Bibliografía

---

- 12 Hayasaka H<sup>1</sup>, Kobayashi D<sup>1</sup>, Yoshimura H et al. The HIV-1 Gp120/CXCR4 Axis Promotes CCR7 Ligand-Dependent CD4 T Cell Migration: CCR7 Homo- and CCR7/CXCR4 Hetero-Oligomer Formation as a Possible Mechanism for Up-Regulation of Functional CCR7. *PLoS One*. 2015 Feb 17;10(2):e0117454.
- 13 Cooper DA, Gold J, Maclean P et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1: 537-40.
- 14 Pachón J, Pujol E, Rivero A. La Infección por el VIH: Guía Práctica. 2ª Ed. Ed: Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Sevilla 2003. ISBN: 84-607-8221-2.
- 15 Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med* 2006; 12: 289-95.
- 16 Gatell JM, et al. Guía Práctica del SIDA 2013. 12th ed. Zamora. ISBN: 978-84-88825-10-0.
- 17 Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med* 2006; 7(6):383-388.
- 18 Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm3 or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm3 or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(2):183-192.
- 19 Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370(9585):407-413.
- 20 CDC. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-19.
- 21 Vives N et al. Epidemiología de la infección por VIH/sida. Mecanismos de prevención y transmisión de la infección VIH. En: Gatell JM, Clotet B (eds.). Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 12ª ed. Zaragoza. Ed Antares, 2013; ISBN: 978-84-88825-10-0.
- 22 Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiencyvirus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001; 183: 539-45.
- 23 Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH (Actualización 2012). <http://www.seipweb.es/index.php/infeccion-por-vih>
- 24 ONUSIDA. La epidemia de SIDA: situación en diciembre de 2000. (<http://www.unaids.org>)

- 
- <sup>25</sup> UNAIDS 2014. The gap report 2014 (English original, July 2014, updated September 2014). ISBN 978-92-9253-062-4.
- <sup>26</sup> Informe Nacional sobre los progresos realizados en la aplicación UNGASS en España (Enero de 2013-diciembre de 2013). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.  
[http://www.google.es/url?url=http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//ESP\\_narrative\\_report\\_2014.pdf](http://www.google.es/url?url=http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//ESP_narrative_report_2014.pdf) (consultado en enero 2015).
- <sup>27</sup> Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet Nov 28 1998;352(9142):1725-1730.
- <sup>28</sup> Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med Mar 26 1998;338(13):853-860.
- <sup>29</sup> Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 2008;197:1133-44.
- <sup>30</sup> Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. N Engl J Med 2010;363:257-65.
- <sup>31</sup> Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. Lancet 2010;376:532-9.
- <sup>32</sup> Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. BMJ 2009;338:b1649.
- <sup>33</sup> Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al TAR en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2015). [http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2015\\_Docconsenso TARGESIDA-PNS-verpc.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2015_Docconsenso TARGESIDA-PNS-verpc.pdf)
- <sup>34</sup> Bwirire, L.D., et al. Reasons for loss to follow-up among mothers registered in a prevention-of-mother-to-child transmission program in Rural Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2008; 102(12): 1195–1200.
- <sup>35</sup> Restelli U et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. Clinico Economics and Outcomes Research 2014;6; 409-12.

## Bibliografía

---

- <sup>36</sup> Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antelo A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del Tratamiento Antirretroviral. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 Supl 2: 48-57.
- <sup>37</sup> Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med* 1998; 339(18):1261-1268.
- <sup>38</sup> Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kate RW et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998; 352(9123):185-190.
- <sup>39</sup> Flandre P, Raffi F, Descamps D, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002; 16(4):561-568.
- <sup>40</sup> Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection--time to think hard. *N Engl J Med* 1998; 339(18):1319-1321.
- <sup>41</sup> Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3):257-264.
- <sup>42</sup> Canacho A, Rivero A. Posicionamiento de lopinavir/ritonavir en los esquemas de la terapia antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 3): 31-34
- <sup>43</sup> De Lagarde M, Bisbal O, Pulido F. Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 3):12-17
- <sup>44</sup> Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance on HIV-1 viral supresión: 48 week results of a randomized, controlled, open-label, Prof. of concept pilot clinical trial (OK study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40 (3): 280-87.
- <sup>45</sup> Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus Lopinavir/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; 22(2): F1-F9.
- <sup>46</sup> Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Paño JR, Lorenzo A, Arranz A et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance on HIV-1 viral suppression (OK study): 72 weeks analysis. 10<sup>th</sup> European AIDS conference (EACS), Dublin, Ireland, 17-20 Nov.2005. PE7.5/5.

- 
- <sup>47</sup> Arribas J, Delgado R, Arranz A, et al. Lopinavir-Ritonavir Monotherapy Versus Lopinavir-Ritonavir and 2 Nucleosides for Maintenance Therapy of HIV: 96-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jun 1;51(2):147-52.
- <sup>48</sup> Arribas JR<sup>1</sup>, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010 Jan 16;24(2):223-30.
- <sup>49</sup> Arribas JR<sup>1</sup>, Clumeck N, Nelson M et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012 Aug;13(7):398-405.
- <sup>50</sup> Pulido F, Arribas JR, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Human Retroviruses* 2012; 28:1167–1169.
- <sup>51</sup> Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:1196-206.
- <sup>52</sup> Casado JL, De la Calle C, Del Palacio M, Pérez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Lamivudine plus a boosted-protease inhibitor as simplification strategy in HIVinfected patients: proof of concept. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:588-91.
- <sup>53</sup> Burgos J, Crespo M, Falcó V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-1 infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67: 2479-86.
- <sup>54</sup> Gatell JM, Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, et al; OLE Study Group. Non-inferiority of dual-therapy (DT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) vs. triple-therapy (TT) with LPV/r plus two nucleos(t)ides (NRTIs) for maintenance of HIV viral suppression: 48-week results of OLE study. 20<sup>th</sup> International AIDS Conference. Melbourne, July 20-25. Abstract LBPE17.
- <sup>55</sup> Martín-Carbonero L, Moreno V, Ramírez-Olivenza G, Valencia E. Switching to an etravirine-containing regimen due to drug intolerance in clinical practice. *HIV Clin Trials*. 2014 Mar-Apr;15(2):57-61.
- <sup>56</sup> Echeverría P, Bonjoch A, Puig J et al. Randomised study to assess the efficacy and safety of once-daily etravirine-based regimen as a switching strategy in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing regimen. Etraswitch study. *HIV Clin Trials*. 2014 Mar-Apr;15(2):57-61.
- <sup>57</sup> Negro E<sup>1</sup>, Cruz L, Paredes R et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human

## Bibliografía

---

immunodeficiency virus infection and long-lasting viral supresión. Clin Infect Dis. 2002 Feb 15;34(4):504-10.

<sup>58</sup> Chiesa E<sup>1</sup>, Bini T, Adorni F et al. Simplification of protease inhibitor-containing regimens with efavirenz, nevirapine or abacavir: safety and efficacy outcomes. Antivir Ther. 2003 Feb;8(1):27-35.

<sup>59</sup> Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS 2011, 25:929–939.

<sup>60</sup> Wainberg MA, Hsu M, Gu Z et al. Effectiveness of 3TC in HIV clinical trials may be due in part to the M184V substitution in 3TC-resistant HIV-1 reverse transcriptase. AIDS. 1996 Dec;10 Suppl 5:S3-10.

<sup>61</sup> Catucci M<sup>1</sup>, Venturi G, Romano L et al. Development and significance of the HIV-1 reverse transcriptase M184V mutation during combination therapy with lamivudine, zidovudine, and protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999 Jul 1;21(3):203-8.

<sup>62</sup> Martin-Quirós A, González del Valle L, Zamora FX, Pascual J, Rodríguez E, Montes M, Mora M, Gaya F, Bernardino J, Perez I, Arribas J, Herrero A, González García J. Reirada de 3TC/FTC en pacientes con viremia VIH indetectable y antecedentes de mutación 184V. Comunicación 141 en XIV Congreso SEIMC, Barcelona 2010

<sup>63</sup> Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de SPNS/SEFH/GESIDA. Farmacia Hospitalaria 2008;52(6):349-357.

<sup>64</sup> Simoni JM, Frick P, Pantalone DW, Turner BJ. Enhancing antiretroviral adherence: review of an emerging field. In: Trafton JA, Gordon W, editors. Best practices in behavioral management of chronic disease. 2nd ed. Los Altos CA: Institute for Disease Management; 2006. p. 70-95.

<sup>65</sup> Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reversetranscriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. Clinical Infectious Diseases 2006;43(7):930-941.

<sup>66</sup> Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000;133 (1):21-30.

<sup>67</sup> Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. Clin Infect Dis 2005; 40 (1):158-63.

- <sup>68</sup> Knobel H. Are nonnucleoside analogue-based regimens better than protease inhibitorbased regimens for nonadherent HIV-infected patients? *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (1):164-6.
- <sup>69</sup> Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Selfreport measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav* 2006 May;10(3):227-245.
- <sup>70</sup> Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldra A, Rovira T, Viladrich C, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007 Oct;23(10):1166-1175.
- <sup>71</sup> Knobel H, Codina C, Miro JM, Carmona A, Garcia B, Antela A, et al. The recommendations of GESIDA/SEFH/PNS for improving adherence to antiretroviral treatment. AIDS Study Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the National Plan on AIDS of the Minister of Health and Consumers. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000 Jan;18(1):27-39.
- <sup>72</sup> Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S79- 87.
- <sup>73</sup> Ventura Cerdá J, Minguez Gallego C, Fernández Villalba E, Alós Almiñana M, Andrés Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria* 2006;30(3):171-176.
- <sup>74</sup> Codina C, García F, Gatell JM, Mallolas J, Martín M, Martínez E, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2002;20(10):484- 490.
- <sup>75</sup> Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, et al. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Jun 1;33(2):253-258.
- <sup>76</sup> Herraiz F. Variables psicosociales y adhesión terapéutica al tratamiento antirretroviral en pacientes reclusos. 2006 Dpto. Psiquiatría y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.
- <sup>77</sup> Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487- 497.
- <sup>78</sup> Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)*2003; 120 (18):701-3.
- <sup>79</sup> Nieuwkerk P, Oort F. Self-report adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: A meta-analysis. *JAIDS* 2005;38(4):445- 448.

## Bibliografía

---

- <sup>80</sup> Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 15;33(8):1417-1423.
- <sup>81</sup> Pearson CR, Simoni JM, Hoff P, Kurth AE, Martin DP. Assessing antiretroviral adherence via electronic drug monitoring and self-report: an examination of key methodological issues. *AIDS Behav* 2007 Mar;11(2):161-173.
- <sup>82</sup> Nieuwkerk PT, de Boer-van der Kolk IM, Prins JM, Locadia M, Sprangers MA. Self-reported adherence is more predictive of virological treatment response among patients with a lower tendency towards socially desirable responding. *Antivir Ther* 2010;15(6):913-916.
- <sup>83</sup> Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2003 Apr;17(4):169-177.
- <sup>84</sup> Chesney M, Ickovics J, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee and Adherence Working Group of the Outcomes Comité of the Adults AIDS Clinicals Trials Group. *AIDS Care* 2000; 12: 255 - 66.
- <sup>85</sup> Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4):605-13.
- <sup>86</sup> Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986, 24:67-74.
- <sup>87</sup> Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002;16 (16):2175-82.
- <sup>88</sup> Escobar I, Campo M, Martin J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003 Jun;37(6):775-781.
- <sup>89</sup> Ines SM, Moralejo L, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected inmates. *Curr HIV Res* 2008 Mar;6(2):164-170.
- <sup>90</sup> Arrondo A, Sainz ML, Andrés EM, Iruin AI, Napal V. Factores relacionados con la adherencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria* 2009;1(33):4-11.
- <sup>91</sup> Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, de la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. *Medicina Clínica* 2002;119(4):130-137.

- <sup>92</sup> Horne R, Cooper V, Gellaitry G, Date HL, Fisher M. Patients' perceptions of highly active antiretroviral therapy in relation to treatment uptake and adherence: the utility of the necessity-concerns framework. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jul 1;45(3):334-341.
- <sup>93</sup> Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohorte of HIV-infected patients: the GEEMA study. *AIDS* 2002(16):605-613.
- <sup>94</sup> González del Valle I, Lorenzo A, Asensio S et al. Aumento del volumen corpuscular medio como parámetro para evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Comunicación presentada en XLVII Congreso Nacional SEFH. Barcelona 2002.
- <sup>95</sup> Pérez Robles T, Romero Garrido JA, González del Valle L et al. Lipid profile disorder in HIV infected patients treated with Lopinavir/ritonavir and its relation with adherente to treatment. *Eur J Clinical Pharmacy*; 2013: 15: 171-7.
- <sup>96</sup> Badía X, Rovira J. Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Ed. Luzán, S.A. Madrid 1995.
- <sup>97</sup> Sacristan JA, Badia X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Ed.: Editores Médicos SA. Madrid 1995. ISBN: 84-87054-19-6.
- 98 Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med.* 2006 Sep 19;145(6):397-406.
- 99 Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, Losina E, Muccio T, Sax PE, Weinstein MC, Seage GR, Moore RD, Freedberg KA. The Lifetime costo f current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care* 2006; 44: 990-7.
- 100 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al TAR en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2012).[http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2012\\_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2012_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf)
- 101 Encuesta hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA 2013. Análisis de evolución 2000 -2013. Publicada por el Ministerio de Sanidad, Igualdad y Asuntos Sociales. Junio 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>. Fecha acceso: septiembre 2014.
- <sup>102</sup> Tramarin A, Campostrini S, Postma MJ, Calleri G, Tolley K, Parise N, de Lalla F; The Palladio Study Group. A multicentre study of patient survival, disability, quality of life and



## Bibliografía

---

cost of care: among patients with AIDS in northern Italy. *Pharmacoeconomics* 2004;22(1):43-53.

103 Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, Arranz A, Portilla J, Pasquau J, Iribarren JA, Rubio R, Norton M; OK04 Study Group. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-9.

104 Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, Hill A, van Delft Y, Stark T, Moecklinghoff C. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010;24:223-30.

105 Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, Ecker J, Farajallah A, Flaherty JF; A1266073 Study Group. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1- Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Feb;24(2):87-96.

106 Martín-Quirós A, Mora M, Gaya F, García S, Ruiz G, Mingorance J, Rodríguez E, Pascual J, Zamora FX, Pérez-Valero I, González-García J, Arribas J. Etravirina y dos análogos de nucleósidos para el mantenimiento de la supresión virológica en pacientes con infección por VIH con mutación de resistencia K103N aislada. Comunicación 148 en XIV Congreso SEIMC, Barcelona 2010.

107 Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-1397

108 Curran A, Gutierrez M, Deig E, Mateo G, Lopez RM, Imaz A, Crespo M, Ocaña I, Domingo P, Ribera E. Efficacy, safety and pharmacokinetics of 900/100 mg of darunavir/ritonavir once daily in treatment-experienced patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Oct;65(10):2195-203. Epub 2010 Aug 16

109 Martín-Quirós A, González del Valle L, Pascual J, Zamora FX, Pérez-Valero I, Mora M, Gaya F, Montes M, Bernardino JI, Ruiz G, Peña JM, Herrero A, González-García J, Arribas J. Análisis de la seguridad de simplificar pautas con Darunavir potenciado dos veces al día a una vez al día. Comunicación 147 en XIV Congreso SEIMC, Barcelona 2010

110 Martín-Quirós A, González del Valle L, Zamora FX, Pascual J, Rodríguez E, Montes M, Mora M, Gaya F, Bernardino J, Perez I, Arribas J, Herrero A, González García J. Retirada de 3TC/FTC en pacientes con viremia VIH indetectable y antecedentes de mutación 184V. Comunicación 141 en XIV Congreso SEIMC, Barcelona 2010

- 111 Castagna A, Danise A, Menzo M et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study. *AIDS*. 2006;20:795-803
- 112 ESPAÑA 2009. ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado* núm. 310, de 25 diciembre de 2009.
- 113 Chaudhary MA, Moreno S, Kumar RN, Nocea G, Elbasha E. Cost-Effectiveness Analysis of Raltegravir in Treatment-Experienced HIV Type 1-Infected Patients in Spain. [AIDS Res Hum Retroviruses](#). 2009; 25(7): 679-689.
- 114 Maleewong U, Kulsomboon V, Teerawattananon Y. The cost-effectiveness analysis of initiating HIV/AIDS treatment with efavirenz-based regimens compared with nevirapine-based regimens in Thailand. [J Med Assoc Thai](#). 2008 Jun;91 Suppl 2:S126-38.
- 115 Simpson KN, Rajagopalan R, Dietz B. Cost-effectiveness analysis of lopinavir/ritonavir and atazanavir+ritonavir regimens in the CASTLE study. [Adv Ther](#). 2009 Feb;26(2):185-93. Epub 2009 Feb 14
- 116 Instituto de Salud Carlos III. Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA /Centro Nacional de Epidemiología. Encuesta Hospitalaria en pacientes VIH/SIDA. Análisis de la evolución 1996-2012. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo y Asuntos Sociales; 2013 (acceso 02 de julio de 2014). Disponible en: [http://isciii.es/htdocs/pdf/encuesta\\_hosp.pdf](http://isciii.es/htdocs/pdf/encuesta_hosp.pdf).
- 117 Castilla J, Guevara M. Inmigración y virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):375–376
- 118 Ribaud HJ<sup>1</sup>, Smith KY, Robbins GK, Flexner C, Haubrich R, Chen Y, Fischl MA, Schackman BR, Riddler SA, Gulick RM. Racial differences in response to antiretroviral therapy for HIV infection: an AIDS clinical trials group (ACTG) study analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec; 57(11): 1607-17.
- 119 Miller MF, Haley C, Koziel MJ et al. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: A metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 713-20.
- 120 Graham CS, Balden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 562-9.
- 121 Erqou S, Mohanty A, Murtaza Kasi P, Butt AA. Predictors of Mortality among United States Veterans with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfection. *ISRN Gastroenterol*. 2014 Apr 7; article ID:764540, 7 pages.

## Bibliografía

---

- <sup>122</sup> Sterne JA, May M, Costagliola D, de WF, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373:1352-1363.
- <sup>123</sup> Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360:1815-1826.
- <sup>124</sup> Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011;154:509-515.
- <sup>125</sup> CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* 2011;171:1560-1569.
- <sup>126</sup> Sterne J, May M, Costagliola D, Egger M, Hogg R, d'Arminio Monforte A et al. Estimating the optimum CD4 threshold for starting HAART in ART naïve HIV infected individuals. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 (Abstract 525).
- <sup>127</sup> De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R et al. Primera pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Durabilidad y factores asociados a su modificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26: 416-22.
- <sup>128</sup> Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatam AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 714-22.
- <sup>129</sup> Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2006; 126: 241-45.
- <sup>130</sup> Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al., Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA.* 1998;280:1497-503.
- <sup>131</sup> Perez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, Garcia DO, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS.* 2003;17:353-9.
- <sup>132</sup> Mocroft A, Katlama C, Johnson A, et al. AIDS across Europe; 1994-1998: The EuroSIDA study. *Lancet.* 2000; 356:291-296.

- <sup>133</sup> Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcomes. *J Virol Hepatitis*. 2008; 15:165–172.
- <sup>134</sup> Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, et al. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS*. 2005; 19:2117–2125
- <sup>135</sup> Maida I, Nunez M, Rios M, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42:177–182.
- <sup>136</sup> Cerrato E<sup>1</sup>, Calcagno A<sup>2</sup>, D'Ascenzo F et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart*. 2015 Mar 20;2(1):e000174. doi: 10.1136/openhrt-2014-000174. eCollection 2015.
- <sup>137</sup> Notermans DW, van Leeuwen R, Lange JM. Treatment of HIV infection: tolerability of commonly used antiretroviral agents. *Drug Safety* 1996; 15: 176–87.
- <sup>138</sup> Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and Management. *Journal of Hepatology* 2006; 44: S132–S139.
- <sup>139</sup> Towner WJ, Xu L, Leyden WA et al. The Effect of HIV Infection, Immunodeficiency and Antiretroviral Therapy on the Risk of Hepatic Dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 July 1; 60(3): 321–327.
- <sup>140</sup> Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS*. 1998; 12:1722–4.
- <sup>141</sup> Centers for Disease Control and Prevention. serious adverse events attributed to nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposures: worldwide, '97-'00. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 49:1153–6.
- <sup>142</sup> Brück S, Witte S, Brust J, et al. Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine. *Eur J Med Res*. 2008 Jul 28;13(7):343-8.
- <sup>143</sup> Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002 Jan;35(1):182-9.
- <sup>144</sup> Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *Curr Pharm Des*. 2005;11(28):3697-710.
- <sup>145</sup> Regazzi M, Maserati R, Villani P, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immuno-deficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:643–9.

## Bibliografía

---

- <sup>146</sup> Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44:821–6.
- <sup>147</sup> den Brinker M, Wit FW, Wertheimvan Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus coinfection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000; 14:2895–902.
- <sup>148</sup> Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283:74–80.
- <sup>149</sup> Riddler SA, Smit E, Cole SR et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289: 2978-2982.
- <sup>150</sup> Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(3):e59551. doi: 10.1371/journal.pone.0059551. Epub 2013 Mar 26.
- <sup>151</sup> Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51–F58.
- <sup>152</sup> Berthold HK, Parhofer KG, Ritter MM et al. Influence of protease inhibitor therapy on lipoprotein metabolism. *J Intern Med* 1999; 246: 567–575.
- <sup>153</sup> Bonnet F, Saves M, Droz C et al. Increase of atherogenic plasma profile in HIV-Infected patients treated with protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 199–200.
- <sup>154</sup> Riddler SA, Li X, Chu H, Kingsley LA et al. Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2007 Jul;8(5):280-7.
- <sup>155</sup> So-Armah KA, Chang J, Alcorn C et al. HIV infection, antiretroviral therapy initiation and longitudinal changes in biomarkers of organ function. *Curr HIV Res*. 2014;12(1):50-9.
- <sup>156</sup> Moltó J, Valle M, Santos JR et al. Treatment simplification to once daily darunavir/ritonavir guided by the darunavir inhibitory quotient in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2010;15(2):219-25.
- <sup>157</sup> Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39.
- <sup>158</sup> Smith F, Hammerstrom T, Soon G, et al. A meta-analysis to assess the FDA DAVP's TLOVR algorithm in HIV submissions. *Drug Inf J* 2011;45:291-300.

- 
- <sup>159</sup> Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment....referenciarlo BIEN
- <sup>160</sup> Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection...REFERENCIARLO BIEN
- <sup>161</sup> Blasco AJ, Llibre JM, Arribas JR, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA para el tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Nov;31(9):568-78.
- <sup>162</sup> Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:209.e1–103 [Actualización Ene 2011].
- <sup>163</sup> Grupo de estudio VIHVR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Med Clin* 2002; 119: 721-4.
- <sup>164</sup> Gratacós L, Tuset M, Codina C, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos del cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin* 2006; 126: 241-5.
- <sup>165</sup> del Real G, Jiménez-Baranda S, Mira E et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med*. 2004 Aug 16;200(4):541-7.
- <sup>166</sup> Giguere JF, Tremblay MJ. Statin compounds reduce human immunodeficiency virus type 1 replication by preventing the interaction between virion-associated host intercellular adhesion molecule 1 and its natural cell surface ligand LFA-1. *J Virol*. 2004;78:12062–12065
- <sup>167</sup> Ortego C, Huedo-Medina TB, Vejo J et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gac Sanit*. 2011;25(4):282–289.
- <sup>168</sup> Heckman BD, Catz SL, Heckman TG, et al. Adherence to antiretroviral therapy in rural persons living with HIV disease in the United States. *AIDS Care*. 2004;16:219–30.
- <sup>169</sup> Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA*. 2006; 296: 679–90.
- <sup>170</sup> Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, et al., Adolescent Trials Network for HIV/AIDS Interventions. Patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among HIV-infected youth in the United States: a study of prevalence and interactions. *AIDS Patient Care STDS*. 009; 23: 185–94.
- <sup>171</sup> Lucas GM. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(4):413-16.

## Bibliografía

---

- <sup>172</sup> Valenti WM. Treatment adherence improves outcomes and manages costs. *AIDS Read.* 2001;11(2):77-80.
- <sup>173</sup> Li JZ, Gallien S, Ribaudo H, et al. Incomplete adherence to antiretroviral therapy is associated with higher levels of residual HIV-1 viremia. *AIDS.* 2014 Jan 14;28(2):181-6.
- <sup>174</sup> Gebo KA, Chaisson RE, Folkemer JG, et al. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999 May 28;13(8):963-9.
- <sup>175</sup> Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* 1999 Jun 18;13(9):1115-22.
- <sup>176</sup> Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC et al. The cost effectiveness of combination antirretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 824-31.
- <sup>177</sup> Alberdi JC, López-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998;110:679.
- <sup>178</sup> Freedberg KA<sup>1</sup>, Losina E, Weinstein MC et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):824-31.
- <sup>179</sup> Escobar I, Pulido F, Perez E et al. Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(8):490-4.
- <sup>180</sup> Hall D, Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Dohnanyi C, et al. Induction-maintenance antiretroviral therapy: proof of concept. *AIDS.* 1998;12: 41-4.
- <sup>181</sup> Reijers M, Weverlion G, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Tenkate RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet.* 1998;352:185-90.
- <sup>182</sup> Havlir D, Marschner I, Hirsch M, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med.* 1998;339: 1261-8.
- <sup>183</sup> Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffredy V, Flandre P, Gastaut JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously HIV-1 infected patients. *N Engl J Med.* 1998;339:1269-76.
- <sup>184</sup> Beck EJ, Miners AH, Tolley. The cost of HIV treatment and care. A global review. *Pharmacoeconomics.* 2001 Jan;19(1):13-39.
- <sup>185</sup> Moeremans K, Annemans L, Löthgren M, et al. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in protease inhibitor-experienced, HIV-1-infected

adults in Belgium, Italy, Sweden and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 Suppl 1:107–128

<sup>186</sup> Colombo GL, Colangeli V, Di Biagio A, Di Matteo S, Viscoli C, Viale P. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011; 3:197–205.

<sup>187</sup> Rizzardini G, Bonfanti P, Carenzi L, et al. Cost-effectiveness analysis of HIV treatment in the clinical practice of a public hospital in northern Italy. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:377–384.

<sup>188</sup> Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world. *PLoS One*. 2013; 8(2):e57777.

<sup>189</sup> Monpo C, Abbas I, Santin M et al. La utilización de recursos sanitarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: creación de una base de datos y obtención de resultados de costes. *Gac Sanit* 2000;14(1):39-47.

<sup>190</sup> Gazzard B, Moecklinghoff C, Hill A. New strategies for lowering the costs of antiretroviral treatment and care for people with HIV/AIDS in the United Kingdom. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4: 193–200.

<sup>191</sup> Blasco AJ, Llibre JM, Arribas JR et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Nov;31(9):568-78.

<sup>192</sup> Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012; 308(4):387–402.